

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS
VON POLYÄTHYLENGLYKOLEN AUF DAS
BIOPHARMAZEUTISCHE VERHALTEN VON
ARZNEISTOFFEN IN-VITRO UND IN-VIVO

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
im Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
SENTA SCHAFER
aus Sternberg

1976

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS
VON POLYÄTHYLENMEMBRANEN AUF DAS
BIOPHARMACEUTISCHE VERHALTEN VON
ARZNEISTOFFEN IN VITRO UND IN VIVO

Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS
VON POLYÄTHYLENGLYKOLEN AUF DAS
BIOPHARMAZEUTISCHE VERHALTEN VON
ARZNEISTOFFEN IN-VITRO UND IN-VIVO

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
im Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
SENTA SCHAFER
aus Sternberg



1. Referent: Prof. Dr. K.-H. Frömming

2. Referent: Prof. Dr. R. Maurer

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Juni 1976

Die vorliegende Arbeit wurde am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. K.-H. FRÖMMING durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. K.-H. Frömming danke ich für die Überlassung des Themas, für seine stets freundliche Hilfe, sowie für seine ständige Bereitschaft zur Diskussion aller Probleme, die sich im Zusammenhang mit der Arbeit ergaben.

Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden im Max-Volmer-Institut der TU-Berlin gemacht.

Herrn Günter Neubauer danke ich für seine Hilfe.

Die Tierexperimente wurden am Pharmakologischen Institut der FU-Berlin, Abteilung "Embryonal-Pharmakologie" (SFB 29) durchgeführt. Herrn Dr. Gerd Bochert danke ich für seine Anleitung und Unterstützung.

INHALTSVERZEICHNIS

SEITE

I.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	
1.	Einleitung	1
2.	Problemstellung	9
II.	ALLGEMEINER TEIL	
1.	Einfluß von PEG auf die Sättigungskonzentration verschiedener Arzneistoffe	11
1.1.	Einfluß auf Phenobarbital	11
1.2.	Einfluß auf Chloramphenicol, Rutin, Phthalylsulfathiazol und Sulfathiazol	12
1.2.1.	Variation des pH-Wertes	12
1.2.2.	Variation des Molekulargewichtes von PEG ...	15
2.	Untersuchungen der in-vitro-Auflösungsgeschwindigkeit von Sulfathiazol unter Berücksichtigung von Hilfsstoff- und Nahrungsmiteleinflüssen	18
2.1.	Einfluß von Hilfsstoffen	18
2.2.	Einfluß von Nahrungsmittelbestandteilen	20
2.2.1.	Einfluß von Kohlenhydraten	20
2.2.1.1.	Einfluß von Glucose und Saccharose	21
2.2.1.2.	Einfluß von Pektin	21
2.2.1.3.	Einfluß durch die Viskosität	24
2.2.2.	Einfluß von Glycin und Gelatine	26
3.	Untersuchungen der in-vitro-Auflösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen aus Tabletten in Abhängigkeit von PEG 4000	32
3.1.	Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit nach der Durchflußmethode	35
3.2.	Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit nach der Bechermethode von LEVY	40

3.3.	Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit nach der Methode der "rotierenden Flaschen"	43
3.4.	Interpretation der Ergebnisse	46
3.4.1.	Elektronenmikroskopische Untersuchungen	51
4.	In-vivo-Untersuchungen mit der Endoradio-sonde	55
5.	Untersuchungen der buccalen Resorption	63
5.1.	Resorptionsuntersuchungen von Phenobarbital und Phenobarbital/PEG-Komplex	65
5.2.	Untersuchungen von Sulfathiazol und Sulfathiazol + PEG 4000	67
5.3.	Untersuchungen von Phthalylsulfathiazol	70
6.	Bestimmung des Serumspiegels und der Harnexkretion nach peroraler Applikation von Sulfathiazol-Tabletten beim Menschen	71
6.1.	In-vitro-/in-vivo-Korrelation	76
7.	Bestimmung des Blutspiegels von ^{35}S -Sulfathiazol nach peroraler, intraperitonealer und intravenöser Applikation bei Ratten	77
7.1.	Bestimmung des Blutspiegels von ^{35}S -Sulfathiazol nach peroraler Applikation	77
7.2.	Bestimmung des Blutspiegels von ^{35}S -Sulfathiazol nach intraperitonealer Applikation .	79
7.3.	Bestimmung des Blutspiegels von ^{35}S -Sulfathiazol nach intravenöser Applikation	81
7.4.	Diskussion der Ergebnisse	81
8.	Zusammenfassung	84

III.	EXPERIMENTELLER TEIL	
	Allgemeine Angaben	87
1.	Bestimmung der Sättigungskonzentrationen ...	89
2.	Untersuchungen der in-vitro-Auflösungsge- schwindigkeit von Sulfathiazol-Pulver bzw. -Granulat	90
2.1.	"dissolution test" nach LEVY und HAYES	90
2.2.	"dissolution test" nach der Drehkörbchen- methode	90
2.3.	Herstellung des Granulates	91
2.3.1.	Sulfathiazol-Granulat	91
2.3.2.	Sulfathiazol/PEG 4000-Granulat	91
3.	Untersuchungen der in-vitro-Auflösungsge- schwindigkeit von Arzneistoffen aus Tabletten	92
3.1.	"dissolution test" nach der Durchflußmethode	92
3.2.	"dissolution test" nach der Bechermethode ..	93
3.3.	"dissolution test" nach der Methode der "rotierenden Flaschen"	93
3.4.	Herstellung der Tabletten	94
4.	Untersuchungen mit der Endoradiosonde	95
4.1.	Versuchspersonen	95
4.2.	Versuchsanordnung	95
4.3.	Herstellung der Natriumhydrogencarbonat- Tabletten	96
5.	Untersuchungen der buccalen Resorption	96
5.1.	Versuchspersonen	96
5.2.	Versuchsanordnung	96
5.3.	Bestimmung der Arzneistoffe	97
5.4.	Darstellung des Phenobarbital/PEG 4000- Komplexes	97

6.	Bestimmung des Serumspiegels und der Harnexkretion von Sulfathiazol-Tabletten beim Menschen	98
6.1.	Versuchspersonen	98
6.2.	Versuchsanordnung	98
6.3.	Blutentnahme	98
6.4.	Bestimmung des Sulfathiazols im Serum	98
6.4.1.	Durchführung der Bestimmung	99
6.5.	Harnentnahme	99
6.6.	Bestimmung des Sulfathiazols im Harn	100
7.	Bestimmung des Blutspiegels von ³⁵ S-Sulfa- thiazol nach peroraler, intraperitonealer und intravenöser Applikation bei Ratten	100
7.1.	Versuchstiere	100
7.2.	Versuchsanordnung	101
7.2.1.	Applikation	101
7.2.2.	Probenentnahme	101
7.2.3.	Radioaktivitätszählung und Blutspiegel- berechnung	101
	TABELLENANHANG	103
IV.	LITERATURVERZEICHNIS	117

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

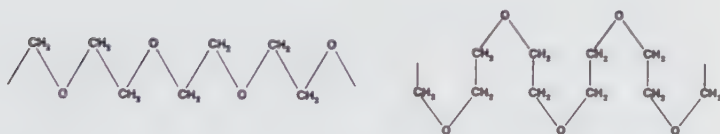
1. EINLEITUNG

Chemie der Polyäthylenglykole

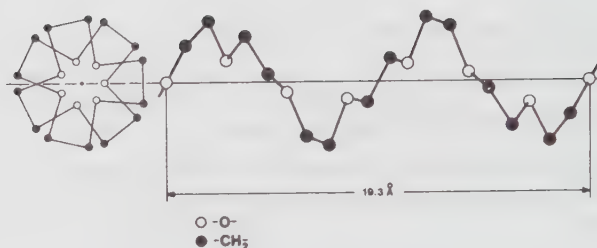
Polyäthylenglykole (PEG) sind Polymerisationsprodukte des Äthylenoxids mit unterschiedlichem Polymerisationsgrad n .



Durch Deutung von Viskositätsmessungen haben STAUDINGER und LOHMANN (1) postuliert, daß die PEG-Kette entweder in einer "Zick-Zack-Form" (bei Polymerisationsgraden bis $n=10$) oder in einer "Mäander-Form" (bei Polymerisationsgraden über $n=10$) vorliegt.



Dieses Postulat konnte durch Röntgenstrukturanalyse von SAUTER (2) bewiesen werden. Neuere Erkenntnisse über den Aufbau von PEG wurden von MIYAZAWA (3,4), TADOKORO (5) und PRICE und KILB (6) gewonnen. Danach stellt eine PEG-Kette eine Helixspirale dar, das heißt die Kette ist schraubenförmig um eine Achse gewunden. Jedes siebente Sauerstoffatom steht senkrecht über dem ersten. Sieben Äthylenoxideinheiten ergeben eine Elementarzelle mit einer Kantenlänge von $19,3 \text{ \AA}$. Bis zum Erreichen der Ausgangsposition werden zwei Windungen durchlaufen. Man spricht von einer 7_2 Helix. Die zentrale Anordnung der Sauerstoffe



erhöht deren Dipolmoment und damit die Reaktionsfähigkeit. So lassen sich manche Eigenschaften der PEG erklären.

Eigenschaften der Polyäthylenglykole

Polymerisationsgrad, Molekulargewicht, Viskosität, Hygroskopie

Je nach Polymerisationsgrad erhält man PEG mit unterschiedlichem Molekulargewicht, wobei die jeweils angegebenen Werte ein mittleres Gewicht darstellen. Die Molekulargewichtsverteilung kann papierchromatographisch (7-9), dünnsschichtchromatographisch (10,11) und gaschromatographisch (12,13) untersucht werden. PEG mit einem Molekulargewicht bis 600 stellen farblose Flüssigkeiten dar. Die Konsistenz und damit auch die Viskosität und die Schmelzpunkte nehmen mit steigendem Molekulargewicht zu. Ab einem Molekulargewicht von etwa 1000 sind die PEG wachsw weich, bei 4000 fest; von diesem Molekulargewicht ab können sie zu Pulver verarbeitet werden. Mit steigendem Molekulargewicht nimmt die Hygroskopizität ab (14).

Löslichkeit und Lösungsvermittlung

PEG lösen sich sehr gut in Wasser, wobei Lösungen von 50-60 % je nach Molekulargewicht möglich sind. Sie sind weiter in Äthanol, Chloroform und Aceton gut löslich, dagegen nahezu unlöslich in Äther, Fetten, fetten ölen und flüssigen Paraffinen (14,15). Die Wasserlöslichkeit spielt eine besondere Rolle. PEG haben, in Wasser gelöst,

lösungsvermittelnde Eigenschaften, obwohl sie nicht zu den Tensiden gerechnet werden können (16). Sie werden als hydrotrope Substanzen bezeichnet. Der Hydrotropieeffekt ist noch nicht endgültig aufgeklärt. Wasserstoffbrückenbindungen, Komplexbildungen und die Herabsetzung der Oberflächenspannung spielen sicher eine Rolle. PEG setzen die Oberflächenspannung unabhängig vom Molekulargewicht des PEG herab. So hat eine 10%-ige Lösung von PEG einen Wert von $55,0 \text{ dyn}\cdot\text{cm}^{-1}$ gegenüber $72,6 \text{ dyn}\cdot\text{cm}^{-1}$ bei reinem Wasser (16).

Eine andere Theorie besagt, daß das Lösungsmittel - also Wasser - strukturellen Änderungen durch PEG unterliegt (17). Der Radius der gelösten Moleküle PEG spielt eine Rolle für die Störung der Kristallinität des Wassers. Große Radien stören die gitterartigen Anordnungsmöglichkeiten der Wassermoleküle und erhöhen damit die Anzahl der Wassermoleküle, die für eine Hydratation zur Verfügung stehen. Man spricht von einer "Erhöhung des hydrophilen Charakters des Wassers".

KAWAM, TAWASHI und CZETSCH-LINDENWALD (18) haben sich eingehend mit der Lösungsvermittlung von PEG auf Sulfanilamid beschäftigt. Das Verhalten der Sulfonamide in Gegenwart von PEG wurde außerdem von KÜTTEL (19) untersucht. Die Löslichkeit von Nitrofurazon läßt sich durch PEG um den Faktor 8 verbessern (20). Systematische Tests an vier Barbituraten wurden von SINGH und Mitarbeitern (21) durchgeführt. Mit dem Einfluß von PEG auf das Lösungsverhalten von Barbituraten beschäftigten sich auch TAUB und BODIN (22), sowie HIGUCHI und LACH (23). Die letzten Autoren berichteten in der gleichen Arbeit auch über Untersuchungen der Löslichkeitsvermittlung gegenüber p-Hydroxybenzoesäure, m-Hydroxybenzoesäure und Salicylsäure. LACH und Mitarbeiter (24) haben sich mit dem Lösungsverhalten von verschiedenen organischen Säuren in Abhängigkeit von PEG beschäftigt. Eine besondere Stellung nehmen die festen Lösungen und die festen Dispersionen ein. Sie gehören zu einer neueren Art von Arzneiformen, durch die eine wesentliche Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit schwer löslicher Verbindungen möglich ist (25). Grundlegende Arbeiten über die

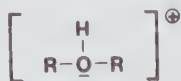
Verwendung von PEG als Dispersionsmittel wurden von CHIOU und RIEGEL-MAN (26,27) und CHIOU und SMITH (28) veröffentlicht.

Die hier gemachten Angaben über die Verwendungsmöglichkeiten von PEG als Lösungsvermittler erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Sie sollen nur ein Hinweis sein auf das breite Verwendungsspektrum, das in der Literatur beschrieben wird.

Reaktionsverhalten der Polyäthylenglykole

Reaktionen am Äthersauerstoff

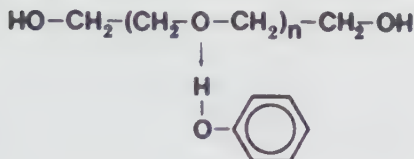
PEG besitzen je nach Polymerisationsgrad eine Reihe von Äthersauerstoffen. An diesen können mit geeigneten Reaktionspartnern Dipolwechselwirkungen und/oder Wasserstoffbrückenbindungen entstehen(29). Die Nucleophilie des Äthersauerstoffs ermöglicht eine Additionsreaktion von Wasserstoff an den als Lewis-Basen fungierenden PEG. Es kommt zur Ausbildung von kationischen Oxoniumverbindungen.



Zwischen Wasserstoffbrückenbindungen und Oxoniumstruktur gibt es nach SPRINGER und LANG Übergänge (29). Nach WURZSCHMITT sollen die Hydratationsprodukte der PEG sehr schwachen Oxoniumcharakter zeigen (30). Die meisten Nachweisreaktionen der PEG, die auf Ausfällungen beruhen, können so gedeutet werden. WURZSCHMITT bewies das am Komplex mit Kaliumwismutjodid. SHAFFER und CRITCHFIELD (31) verwendeten zur Ausfällung Kieselwolframsäure oder Phosphormolybdänsäure. NEU (32) fällte PEG mit Natriumtetraphenylborat aus. Eine Systematik von Fällungsreagentien wurde von SPRINGER und WEIGAND (33) erarbeitet. Sie stellten fest, daß eine Ausfällung durch verschiedene Reagentien erst dann stattfindet, wenn die PEG-Kette in der Mäander-Form vorliegt.

Analog der Theorie der Oxoniumbildung bei den Fällungsreaktionen

lassen sich die Reaktionsprodukte von PEG mit verschiedenen Arzneistoffen formulieren.



Reaktionsprodukt : PEG + Phenol

SPRINGER und LANG (29) haben durch IR-Spektroskopie nachgewiesen, daß es sich bei dem Produkt aus Phenol und PEG um ein echtes Reaktionsprodukt handelt. Untersuchungen über die Wechselwirkungen von Phenolen mit PEG wurden u.a. von GUTTMAN und HIGUCHI (34) und PATEL und FOSS (35) gemacht. Nach THOMA, ULLMANN und FICKEL (36) wirkten sich die PEG auf die antibakterielle Aktivität der Phenole nicht oder nur in geringem Maße aus.

PEG bilden außer mit Phenol noch mit einer ganzen Reihe von Substanzen unlösliche Komplexe (37). Natriumphenolat, β -Naphthol, Kresole, Resorcin, Salicylsäure, Acetylsalicylsäure, Sublimat, Tannin, Phenobarbital (21,23) sind eine Auswahl von mit PEG komplexierenden Substanzen. Untersuchungen über Zwischenwirkungen von PEG mit Wasser, Salzen, phenolischen Substanzen und Harnstoff wurden von CHARLES und Mitarbeitern gemacht (38).

Reaktionen an den primären alkoholischen Gruppen

Die primären alkoholischen Gruppen können verestert oder veräthert werden. Durch Bestimmung der Hydroxylzahl läßt sich das Molekulargewicht ermitteln (14). Ätherbildung mit den Sorbitanfettsäureestern (Spans) ergibt die Tweens, die in der Pharmazie als Lösungsvermitt-

ler verwendet werden. Nach WHITWORTH und Mitarbeitern (39,40) kann Acetylsalicylsäure in Anwesenheit von PEG einer Umesterung unterliegen. Es entsteht Polyäthylenglykolacetat.

Bei der Verarbeitung von PEG mit Antibiotika muß das Problem der Inaktivierung berücksichtigt werden. Penicillin und Bacitracin werden durch PEG inaktiviert (41), während Chloramphenicol und Polymyxin ihre mikrobiologischen Eigenschaften behalten. Untersuchungen von BUCHI und GUNDERSEN (42,43) zeigen, daß Penicillin von Substanzen mit primären alkoholischen Gruppen inaktiviert wird (neben PEG auch von Äthanol, Propylenglykol und Glyzerin).

Reaktionen durch Anwesenheit von Hydroperoxiden und Aldehyden

Bei der lichtinduzierten Autoxidation von PEG entstehen als Primärprodukte Hydroperoxide und als Sekundärprodukte Aldehyde (44,45). Wechselwirkungen zwischen PEG und verschiedenen Pharmaka, bei denen Redox-Reaktionen eine Rolle spielen, sind so zu erklären.

Die Gelbfärbung von Sulfonamiden beruht auf der Anwesenheit von Aldehyden. Sie kann durch Licht- und Luftabschluß verhindert werden. Verschiedene Autoren empfehlen PEG als geeignete Vehikel für Sulfonamide (46-48). Sulfonamide mit Thioharnstoff sind davon ausgenommen, da sie Schwefelwasserstoff entwickeln (37).

Pharmazeutische Verwendung der Polyäthylenglykole

Auf Grund der dargelegten Eigenschaften finden die PEG bei fast allen Arzneiformen Verwendung. SCHÜTZ (49), BEUTTNER, STEIGER-TRIPPI (37,50,51), MANNA und Mitarbeiter (52) und MIDDENDORF (53,54) beschäftigen sich in Übersichtsreferaten mit der pharmazeutischen Bedeutung von PEG. Neben in schon lange bekannten Arzneizubereitungen wie

Salben (PEG als wasserlösliche Salbengrundlage),

Suppositorien (PEG als wasserlösliche, je nach Molekulargewicht höherschmelzende = tropfenfeste Zäpfchengrundlage),

- Lösungen (PEG 300-600 oder PEG mit höherem Molekulargewicht in 25-35%-iger Lösung als Lösungsmittel für Injektionslösungen),
- Dragees (PEG in alkoholischen Dragierlösungen) und
- Tabletten (PEG als Bindemittel, Schmiermittel, Antiklebmittel und Füllmittel) werden sie auch für die Herstellung neuerer Arzneiformen wie
- Mikrokapseln (PEG als Wandmaterial) (55),
- festen Dispersionen und festen Lösungen (PEG als Dispersions- oder Lösungsmittel, das nach dem Dispergieren oder Lösen durch Abkühlung erstarrt) (26,28) und
- Ko-Präzipitaten (PEG als Trägersubstanz für Arzneistoffe) (56) verwendet.

Resorptionsvermittlung

Besonderes Interesse, auch im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen, beansprucht die Frage, inwieweit PEG als Resorptionsvermittler verwendet werden kann. Resorptionsvermittler verbessern die Penetration bzw. die Permeation. PEG können zu dieser Gruppe von Substanzen gezählt werden. Ob und bis zu welchem Maße PEG selbst resorbiert werden, ist noch nicht endgültig geklärt.

SHAFFER und CRITCHFIELD haben sich mit diesem Problem beschäftigt (57,58). Sie fanden, daß beim Menschen nach intravenöser Applikation von PEG 1000 und 6000 innerhalb von 12 Stunden 85-95% ausgeschieden wurden. Im Rattenversuch wurden PEG peroral nicht resorbiert. Die Autoren nahmen an, daß die Verteilung beim Menschen extrazellulär vorstatten geht, zumindest bei den höheren Homologen. PEG mit einem Molekulargewicht von 400 und darunter können in die Zelle eindringen. WHITWORTH und YANTIS (59) zeigten, daß Salicylsäure aus einer PEG-Lösung von Fröschen schneller resorbiert wird als aus Wasser. SINGH und Mitarbeiter (21) fanden bei Resorptionsuntersuchungen am isolierten Rattendünndarm, daß PEG - außer auf Phenobarbital - keinen Ein-

fluß auf Barbiturate haben. Bei Phenobarbital wurde die Resorptionsrate infolge Komplexbildung signifikant reduziert. MIDDENDORF (53) und KRANZ (60) untersuchten die Resorption von Pharmaka aus Suppositorien. Wasserlösliche Arzneistoffe wurden aus PEG-Grundmassen besser resorbiert als aus Kakaobutter. Mit der Bioverfügbarkeit von Pharmaka aus PEG-Zäpfchen beschäftigten sich PAGAY und Mitarbeiter (61). Von BRODE und RITSCHER (62-64) wurde die Resorption aus Salbengrundlagen getestet. Fluocinolonacetat wurde nach BRODE (62) aus einer PEG-Grundlage schlechter resorbiert als aus einer Kohlenwasserstoff-Grundlage oder einer Öl/Wasser- bzw. Wasser/Öl-Emulsion. RITSCHER (63,64) konnte zeigen, daß Diphenhydramin-HCl aus einer PEG-Grundlage schneller resorbiert wird als aus einer Wasser/Öl- oder Öl/Wasser- oder einer Kohlenwasserstoff-Grundlage. SAKIYA und Mitarbeiter (65) beschäftigten sich mit der Beeinflussung der Resorption von Salicylsäure bei Goldfischen.

2. PROBLEMSTELLUNG

Während bei den neueren Arzneiformen biopharmazeutische Untersuchungen meistens parallel mit der Entwicklung durchgeführt werden, stehen solche Untersuchungen für die älteren Arzneiformen oft noch aus. Daher soll diese Arbeit einen Beitrag zur Verwendung der PEG als Tablettenhilfsstoff leisten.

Bei Untersuchungen der Auflösungsgeschwindigkeit wurde gefunden, daß durch einen Zusatz von größeren Mengen PEG eine Verzögerung der Freigabe eines Arzneistoffes eintrat, obwohl die PEG zu den hydrotropen Substanzen gezählt werden. Durch PEG erhielten die Tabletten eine dichte Struktur und kaum kapillare Zugänge (16). Die Ausbildung einer höher viskosen Lösung an der Tablettenoberfläche verhinderte zunächst den Zutritt des Wassers. In neueren Rezepturen wurde PEG mit einem Molekulargewicht von 2000-20000 in Konzentrationen von 5%-40% zugesetzt (66,67). Eine Abhängigkeit vom Preßdruck und dem Gehalt an PEG zur Zerfallszeit wurde von KRISTOFFERSSON und KROGERUS gefunden (68). KASSEM und Mitarbeiter (69) untersuchten die Freisetzung von Isoprenalinsulfat aus Sublingual-Tabletten mit verschiedenen Hilfsstoffen. Die Tabletten mit 60% PEG 4000 bzw. PEG 6000 bzw. PEG 8000 setzten den Wirkstoff recht gut frei. Die Freisetzung aus Tabletten mit 60% Methylcellulose bzw. 60% mikrokristalliner Cellulose war etwas besser, die aus Tabletten mit 60% Span 65, Myrj 52 S und PEG 20000 war schlechter. ASKER und Mitarbeiter (70) berichteten über die Eignung von PEG 4000 zur Direkttablettierung von Ascorbinsäure und Phenobarbital, wobei sie eine Konzentration von 30% PEG vorschlugen.

Bisher liegen kaum biopharmazeutische Untersuchungen über die in-vitro- und in-vivo-Freisetzung von Pharmaka aus mit PEG hergestellten Arzneiformen vor.

Aber nicht nur die Arzneiformulierung und die Hilfsstoffe sind für das biopharmazeutische Verhalten wichtig. Der Nahrungsmittelinfluß kann von außerordentlicher Bedeutung auf die Freisetzung und Resorp-

tion eines Arzneistoffes sein. Das Gebiet gewinnt in letzter Zeit vermehrt an Interesse.

Diese grundsätzlichen Überlegungen lassen es wünschenswert erscheinen, bessere Kenntnisse über die Wirkstofffreisetzung aus Tabletten mit PEG als Hilfsstoff zu erlangen. Hierbei sollte insbesondere untersucht werden, inwieweit eine Beziehung zwischen der in-vitro-Freisetzung und den in-vivo-Verhältnissen vorliegt. Im Rahmen dieser Problemstellung wurden folgende Gebiete bearbeitet:

in-vitro-Untersuchungen des Einflusses von PEG auf die Sättigungskonzentration verschiedener Arzneistoffe, wobei der Einfluß des Molekulargewichtes der PEG und des pH-Wertes der Lösung berücksichtigt werden sollen.

in-vitro-Untersuchungen des Einflusses einiger Nahrungsmittelbestandteile auf die Auflösungsgeschwindigkeit verschiedener Arzneistoffe.

in-vitro-Untersuchungen der Auflösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen aus Tabletten mit PEG als Hilfsstoffzusatz, wobei eine Variation der Tablettenrezeptur, des Arzneistoffes und der in-vitro-Untersuchungsmethode erfolgen soll.

in-vivo- Untersuchungen beim Menschen mit der Endoradiosonde zur Bestimmung der Beeinflussung der in-vivo-Freisetzung durch PEG.

in-vivo- Untersuchungen der buccalen Resorption von Arzneistoffen unter Berücksichtigung der Beeinflussung durch PEG.

in-vivo- Untersuchungen beim Menschen nach peroraler Applikation von Tabletten unter Berücksichtigung der Beeinflussung durch PEG.

in-vivo- Untersuchungen bei Ratten. Der Einfluß von PEG auf die Resorption von Sulfathiazol soll untersucht werden.

II. ALLGEMEINER TEIL

1. Einfluß von PEG auf die Sättigungskonzentration verschiedener Arzneistoffe

HIGUCHI und LACH (23) untersuchten den Einfluß von PEG auf die Löslichkeit verschiedener Arzneistoffe. Sie fanden, daß Pentobarbital und Barbital kaum die Tendenz zur Komplexbildung zeigten, während Phenobarbital einen stabilen Komplex bildete. Auch verschiedene phenolische Stoffe wurden mehr oder weniger stark als Komplexe gebunden.

Zu unseren Untersuchungen wurden Stoffe unterschiedlicher Struktur, und zwar Phenobarbital, Sulfathiazol, Phthalylsulfathiazol, Chloramphenicol und Rutin herangezogen. Sulfathiazol und zusätzlich Barbital-Natrium wurden für die späteren Freisetzungsuntersuchungen aus Tabletten verwendet.

Auf Grund bisher bekannter Arbeiten sollte der Einfluß von PEG zwei unterschiedliche Auswirkungen haben:

- a. Erniedrigung der Sättigungskonzentration infolge Bildung unlöslicher Komplexe
- b. Erhöhung der Sättigungskonzentration infolge Auswirkung der hydrotropen Eigenschaften.

Unter Sättigungskonzentration soll bei den folgenden Untersuchungen die Konzentration eines Arzneistoffs in Lösung nach 15-stündigem Schütteln bei konstanter Temperatur verstanden werden.

1.1. Einfluß von Phenobarbital

Phenobarbital bildet mit PEG einen unlöslichen Komplex (23). Daher konnte angenommen werden, daß die Sättigungskonzentration von Phenobarbital durch PEG negativ beeinflusst wird. Die Ergebnisse von HIGUCHI und LACH (23) konnten mit PEG 4000 reproduziert werden (Abb. 1).

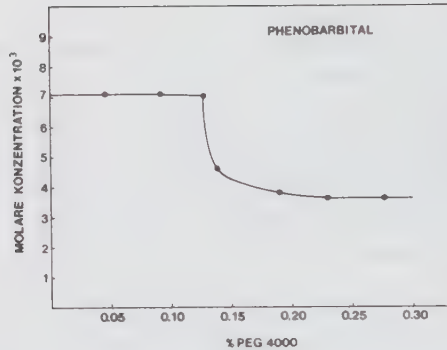


Abb. 1: Einfluß von PEG 4000 auf die Sättigungskonzentration von Phenobarbital; 30°C

1.2. Einfluß auf Chloramphenicol, Rutin, Phthalylsulfathiazol und Sulfathiazol

1.2.1. Variation des pH-Wertes

Die Solubilisierung von Chloramphenicol durch 0%-5% PEG 4000 ist bei pH 1.0 und bei pH 7.5 gleich groß. Die Löslichkeit ist bei pH 1.0 nur wenig besser (1.15×10^{-2} Mol/Liter) als bei pH 7.5 (1.02×10^{-2} Mol/Liter) (Abb. 2).

Bei Rutin werden erwartungsgemäß zwischen pH 1.0, pH 6.5 und pH 7.5 größere Unterschiede in der Löslichkeit des Arzneistoffs gefunden. Die Löslichkeit nimmt mit steigendem pH-Wert wegen des Übergangs in die Phenolatform zu (Abb. 3). Je besser die Löslichkeit ist, um so besser ist der lösungsvermittelnde Effekt von PEG.

Die gleiche Aussage läßt sich auch für Phthalylsulfathiazol und Sulfathiazol im Bereich niedriger PEG-Konzentrationen machen (Abb. 4,5). Die Löslichkeit von beiden Substanzen ist pH-abhängig.

Abb. 2:

Einfluß von PEG 4000
auf die Sättigungskon-
zentration von Chloram-
phenicol in Wasser; 20°C

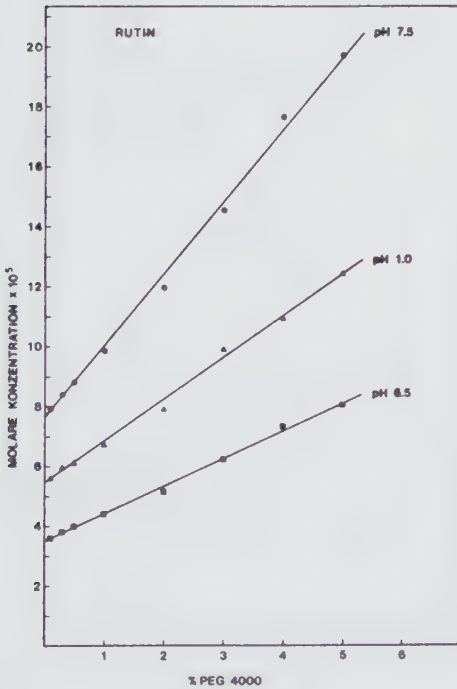
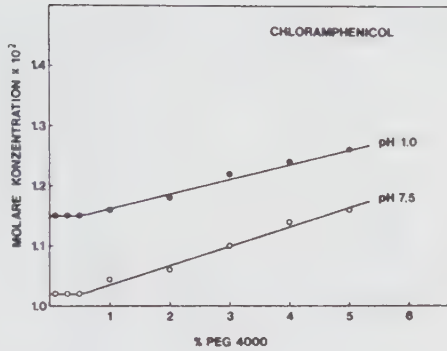


Abb. 3:

Einfluß von PEG 4000 auf
die Sättigungskonzentra-
tion von Rutin; 20°C

Abb. 4:

Einfluß von PEG 4000 auf die Sättigungskonzentration von Phthallylsulfathiazol in Wasser; 20°C

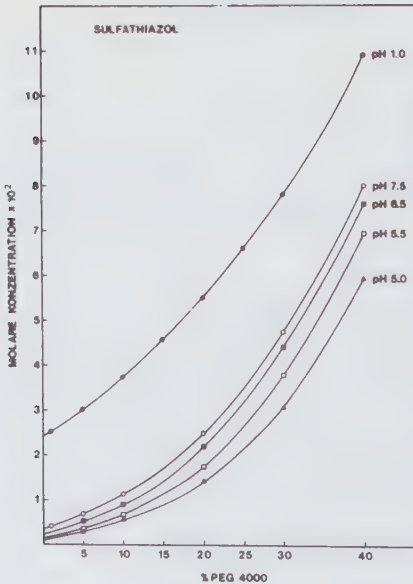
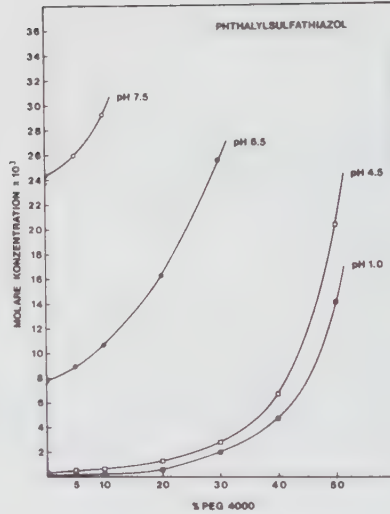


Abb. 5:

Einfluß von PEG 4000 auf die Sättigungskonzentration von Sulfathiazol in pH-Abhängigkeit; 20°C

Bei Sulfathiazol wird bei pH 1.0 die aromatische NH_2 -Gruppe protoniert, was bei Phthalylsulfathiazol nicht möglich ist. Daher löst sich Sulfathiazol bei pH 1.0 besser als bei den höheren pH-Werten, Phthalylsulfathiazol ist bei pH 1.0 schlechter löslich als bei den höheren untersuchten pH-Werten. Im Alkalischen wird aus der Säureamidgruppierung ein Anion gebildet, so daß die Löslichkeit bei diesen Pharmaka in diesem Bereich gut ist.

1.2.2. Variation des Molekulargewichtes von PEG

Wichtige Eigenschaften der PEG können sich durch Variation der Kettenlänge verändern (18). Daher erschien es interessant, die Frage der Lösungsvermittlung in Abhängigkeit vom Molekulargewicht der PEG zu untersuchen.

Bei Chloramphenicol (Abb. 6) konnte durch Zusatz von jeweils maximal 4% PEG 1500, PEG 4000 oder PEG 6000 kein unterschiedlicher Einfluß festgestellt werden.

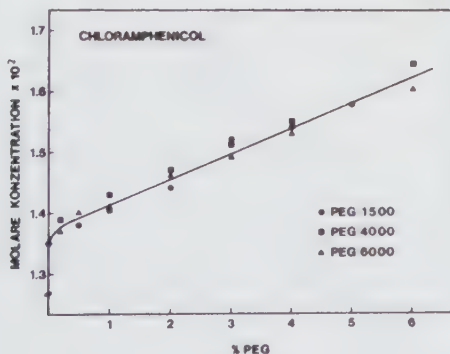


Abb. 6: Einfluß von PEG auf die Sättigungskonzentration von Chloramphenicol in Wasser; 30°C

Abb. 7:

Einfluß von PEG auf die Sättigungskonzentration von Phthylsulfathiazol in Wasser; 20°C

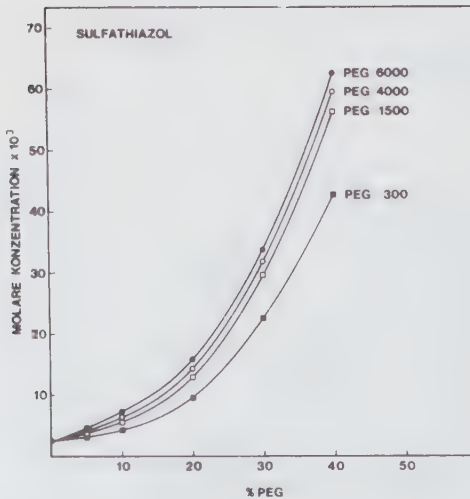
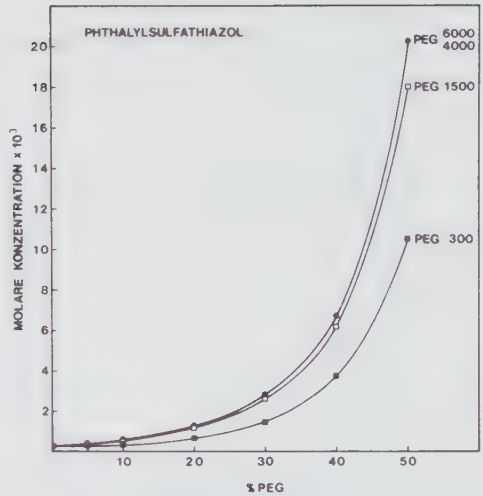


Abb. 8:

Einfluß von PEG auf die Sättigungskonzentration von Sulfathiazol in Wasser; 20°C

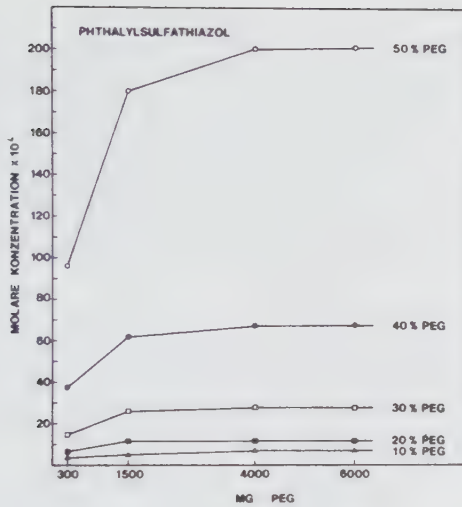


Abb. 9: Einfluß von PEG auf die Sättigungskonzentration von Phthalylsulfathiazol in Wasser; 20°C

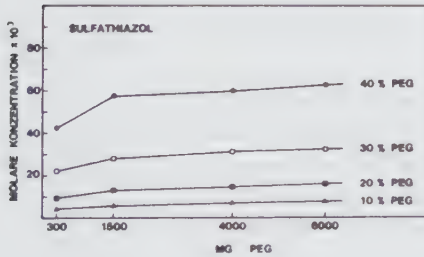


Abb. 10: Einfluß von PEG auf die Sättigungskonzentration von Sulfathiazol in Wasser; 20°C

Bei Phthalylsulfathiazol und Sulfathiazol ließen sich Beziehungen zwischen der Lösungsvermittlung, dem Molekulargewicht und der Konzentration von PEG zeigen (Abb. 7,8), wobei der Umfang jedoch recht unterschiedlich war. Bei PEG-Konzentrationen von 10%, 20% und 30% war lediglich eine stärkere Abhängigkeit zwischen dem Molekulargewicht 300 und 1500 festzustellen, während bei den höheren Konzentrationen auch mit höherem Molekulargewicht des PEG die Lösungsvermittlung weiter zunahm (Abb. 9,10).

Die Erklärung für die bessere Lösungsvermittlung der PEG mit höherem Molekulargewicht liegt in der größeren Polarität dieser Moleküle. ARONEY und Mitarbeiter (71) fanden, daß die Dipolmomente dem Molekulargewicht von PEG proportional sind. Die Polarität des Moleküls steigt mit dem Molekulargewicht an.

Für die weiteren Untersuchungen wird PEG 4000 herangezogen. Es ist ein typischer Vertreter der PEG mit allen spezifischen Eigenschaften und wird neben PEG 6000 meist im Rahmen der Tablettenherstellung verwendet.

2. Untersuchungen der in-vitro-Auflösungsgeschwindigkeit von Sulfathiazol unter Berücksichtigung von Hilfsstoff- und Nahrungsmittelleinflüssen

Um das Verhalten von Sulfathiazol-Pulver besser kennenzulernen, wurde die Lösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs in verschiedenen Abhängigkeiten mit der von LEVY und HAYES (72) entwickelten Methode des "dissolution test" untersucht. Es wurde ein Präparat der Siebfraction 0.071 mm/0.125 mm verwendet, das einer mittleren Korngröße von 0.098 mm entspricht.

2.1. Einfluß von Hilfsstoffen

Es sollte zunächst untersucht werden, inwieweit ein Zusatz von PEG 4000 zu den Lösungsmittelmedien die Lösungsgeschwindigkeit von Sulfathiazol beeinflußt. Die Versuche wurden ohne und mit Zusatz

eines Tensids durchgeführt. Letztes erfolgte, da von FINHOLT und SOLVANG (73) empfohlen wird, die Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit mit einem Zusatz von 0.01% Tween 80 durchzuführen, da dadurch die Oberflächenspannung der Untersuchungsflüssigkeit der des Magen-Darm-Traktes angeglichen wird. Die Auflösungsgeschwindigkeit nahm in der Reihenfolge Sulfathiazol < Sulfathiazol + Tween 80 < Sulfathiazol + PEG 4000 (5%) < Sulfathiazol + Tween 80 + PEG 4000 (5%) zu (Abb. 11). Zwischen allen Wertepaaren besteht im Bereich von 5-30 Minuten Signifikanz (Student t-Test).

Tween 80 wirkt durch seine guten Tensideigenschaften lösungsvermittelnd. Für die beschleunigte Auflösungsgeschwindigkeit durch PEG 4000 sind die hydrotropen Eigenschaften verantwortlich. Die beiden Hilfsstoffe können also in ihren Auswirkungen auf Pharmaka gleiche Eigenschaften haben, die jedoch auf Grund des andersartigen Baus der Moleküle anderer Interpretationen bedürfen.

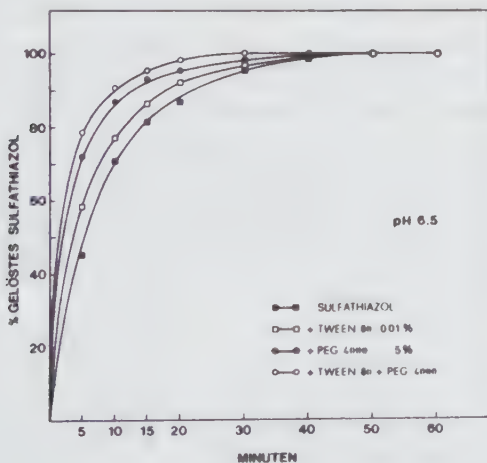


Abb. 11: Einfluß von Hilfsstoffen auf die Auflösungsgeschwindigkeit von Sulfathiazol
Bechermethode nach LEVY; 200 ml; 37°C; 60 U/Min.
Einwaage 100 mg Sulfathiazol

Um sich potenzierende Wirkungen auszuschließen und auch um Irrtümer in der Deutung der Ergebnisse zu vermeiden, wird bei den weiteren Untersuchungen auf einen Zusatz von Tween 80 verzichtet. Dies ist auch gerechtfertigt, da ein Zusatz von PEG ebenfalls eine gewisse Erniedrigung der Oberflächenspannung bewirkt ; der Wert einer 10%-igen Lösung von PEG 4000 beträgt $55 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-1}$.

2.2. Einfluß von Nahrungsmittelbestandteilen

Das Problem des Nahrungsmiteleinflusses auf die Freisetzung eines Arzneistoffes aus einer Zubereitung und damit auf die Bioverfügbarkeit kann von wesentlicher Bedeutung sein, wobei auch die Zusammensetzung der Nahrung wichtig ist. So kann z.B. eine fettreiche Nahrung die Resorption von Griseofulvin im Vergleich zu einer eiweißreichen Nahrung verbessern (74). JAFFE und Mitarbeiter (75) untersuchten die gastrointestinale Resorption von Acetaminophen in Abhängigkeit von einer kohlenhydratreichen, einer proteinreichen und einer fettreichen Nahrung. Durch die kohlenhydratreiche Nahrung wurde die Resorption vermindert. FRÖMMING und TOPALOGLU (76) fanden, daß höhere Alkoholkonzentrationen die in-vitro- und in-vivo-Arzneistofffreisetzung aus einer peroralen Retardform beschleunigten.

Die folgenden Untersuchungen beschäftigen sich mit dem Einfluß von Glucose, Saccharose, Pektin, Glycin und Gelatine auf die Auflösungsgeschwindigkeit von Sulfathiazol in Pulverform unter Berücksichtigung von PEG 4000 als Hilfsstoff. Die genannten Stoffe liegen häufig nach Nahrungsaufnahme im Magen-Darm-Kanal vor.

2.2.1. Einfluß von Kohlenhydraten

Bei Glucose und Saccharose wurden 0%, 5%, 10%, 20% und 40%-ige Lösungen als Auflösungsmedium untersucht, bei Pektin betrugen die Konzentrationen 0%, 0.5% und 1%. Höhere Konzentrationen waren bei letztem nicht möglich, da die Viskosität zu hoch wurde. Außerdem traten bei höher konzentrierten Pektinlösungen nach Zusatz von PEG 4000 Gelbfärbung und Ausflockungen auf.

2.2.1.1. Einfluß von Glucose und Saccharose

Die Abbildungen 12 und 13 zeigen die Ergebnisse mit Zusätzen von Glucose und Saccharose. Die Untersuchungen wurden bei pH 1.0 (Magenmilieu) und pH 6.5 (Darmmilieu) gemacht. Der Einfluß der beiden Zucker auf die Auflösungsgeschwindigkeit des Sulfathiazols ist bei pH 1.0 und bei pH 6.5 der gleiche; unterschiedlich ist allerdings das Ausmaß. Durch Protonierung der aromatischen Aminogruppe ist das Sulfonamid bei pH 1.0 bedeutend besser löslich als bei pH 6.5. Das Löslichkeitsminimum liegt zwischen pH 4.5 und pH 5.5.

Ein Zusatz von 5% und 10% Glucose bzw. Saccharose hat noch keinen Einfluß auf die Auflösungsgeschwindigkeit von Sulfathiazol. Erst 20%-ige und natürlich auch 40%-ige Zusätze zeigen eine deutliche Reduzierung der Auflösungsgeschwindigkeit. Bei pH 1.0 ist die Verminderung zwischen 2 und 15 Minuten signifikant, bei pH 6.5 zwischen 5 und 30 Minuten. Setzt man zu diesen Lösungen 5% PEG 4000 zu, so zeigen die 5% und 10%-igen Glucose- bzw. Saccharoselösungen die gleiche Auflösungsgeschwindigkeit wie das Sulfathiazol allein. Eine 20%-ige Kohlenhydratlösung zeigt keine signifikante Reduzierung. Erst 40%-ige Zusätze zeigen bei pH 1.0 zwischen 2 und 15 Minuten und bei pH 6.5 zwischen 5 und 40 Minuten eine signifikante Reduzierung der Auflösungsgeschwindigkeit. PEG 4000 kann also durch seine hydrotropen Eigenschaften die Reduzierung der Auslösungsgeschwindigkeit des Sulfathiazols durch Glucose oder Saccharose wieder wesentlich aufheben.

2.2.1.2. Einfluß von Pektin

JAFFE und Mitarbeiter (75) berichteten von der Beeinflussung der Ausscheidung von Acetaminophen und seinen Metaboliten im Harn durch eine pektinreiche Nahrung. Es wurde eine Verzögerung der Elimination des Pharmakons gefunden. Die auch von uns erwartete Reduzierung der Auflösungsgeschwindigkeit des Sulfathiazols durch Pektin konnte nicht beobachtet werden. Festgestellt wurde eine leichte Beschleuni-

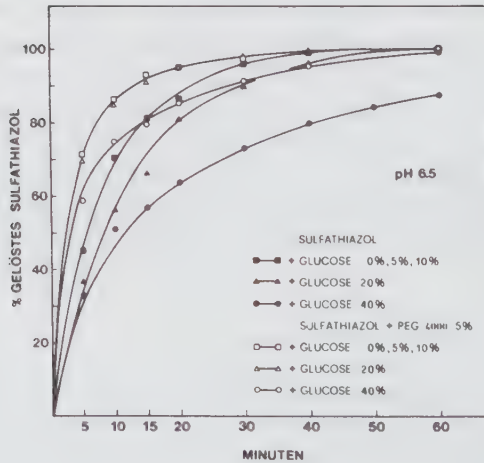
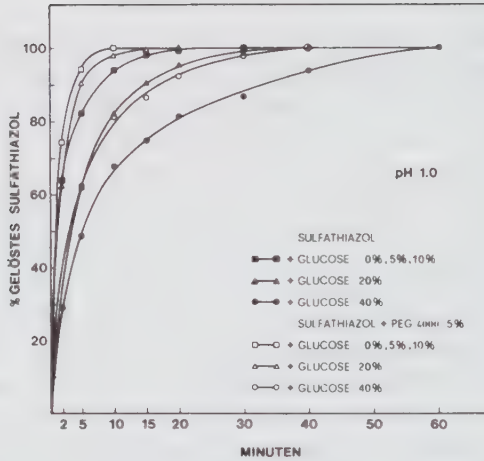


Abb. 12: Einfluß von Glucose und PEG 4000 auf die Auflösungsgeschwindigkeit von Sulfathiazol bei pH 1.0 und pH 6.5
Bechermethode nach LEVY; 200 ml; 37°C; 60 U/Min.
Einwaage 100 mg Sulfathiazol

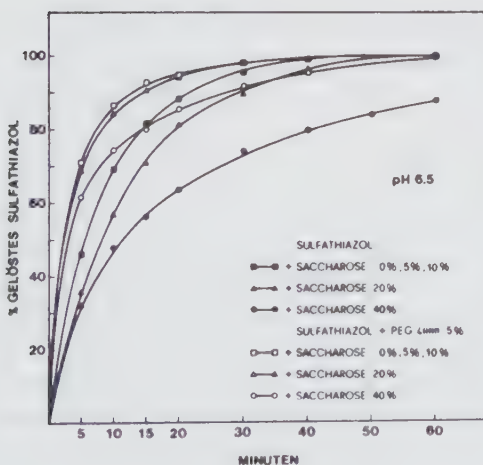
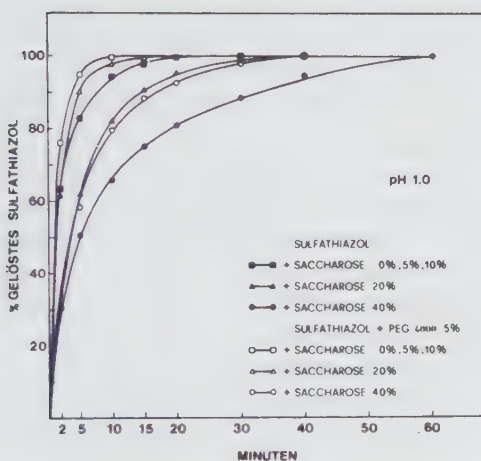


Abb. 13: Einfluß von Saccharose und PEG 4000 auf die Auflösungsgeschwindigkeit von Sulfathiazol bei pH 1.0 und pH 6.5
Bechermethode nach LEVY; 200 ml; 37°C; 60 U/Min.
Einwaage 100 mg Sulfathiazol

gung auch ohne Zusatz von PEG 4000 (Abb. 14). Ohne PEG 4000-Zusätze sind die Ergebnisse bei pH 1.0 zwischen 2 und 10 Minuten, mit PEG 4000-Zusätzen zwischen 2 und 5 Minuten signifikant. Bei pH 6.5 besteht in beiden Fällen zwischen 5 und 20 Minuten Signifikanz.

Es darf in diesem Zusammenhang nicht übersehen werden, daß im Gegensatz zu dem von uns verwendeten reinen Pektin die von JAFFE und Mitarbeitern verwendete pektinhaltige Nahrung aus Fruchtgelee bestand. Durch Saccharose und Fruchtsäuren wird die Gelierung von Pektin gefördert und damit die Viskosität erhöht. Dies kann sich nachteilig auf die Zerfallszeit und die Wirkstofffreisetzung aus den Tabletten auswirken. HÜTTENRAUCH und Mitarbeiter (77) konnten zeigen, daß die Zerfallszeit von Tabletten abhängig von der Viskosität des Mediums ist, in dem sie zerfallen. Schon eine Erhöhung der Viskosität um 2 cP kann eine um den Faktor 5 bis 7 verlängerte Zerfallszeit bewirken.

Pektin hat außer alkoholischen Gruppen auch Estergruppierungen und freie Säurefunktionen, die zu Wasserstoffbrückenbindungen auf Grund van der Waalsscher Kräfte mit Sulfathiazol befähigt sind, womit die beobachtete geringe Beschleunigung erklärt werden kann.

2.2.1.3. Einfluß durch die Viskosität

Für die Deutung der Ergebnisse der Auflösungsgeschwindigkeit nach Zusatz von Nahrungsbestandteilen sollte untersucht werden, ob eine Parallelität mit den gemessenen Viskositätswerten vorhanden ist. Nach dem Gesetz von Noyes-Whitney ist die Lösungsgeschwindigkeit umgekehrt proportional der Viskosität. Das gleiche gilt für die Diffusionsgeschwindigkeit nach dem Fickschen Gesetz. BRAUN und PARROTT (78) beschäftigten sich mit dem Einfluß der durch Saccharosezusatz bewirkten Viskositätserhöhung auf die Auflösungsgeschwindigkeit von Benzoesäure. Mit steigender Saccharosekonzentration nimmt die Viskosität zu und die Auflösungsgeschwindigkeit ab.

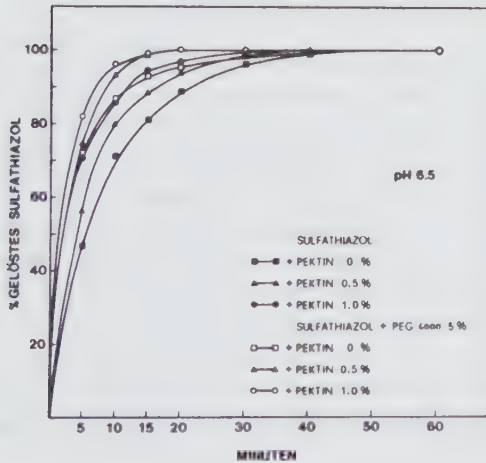
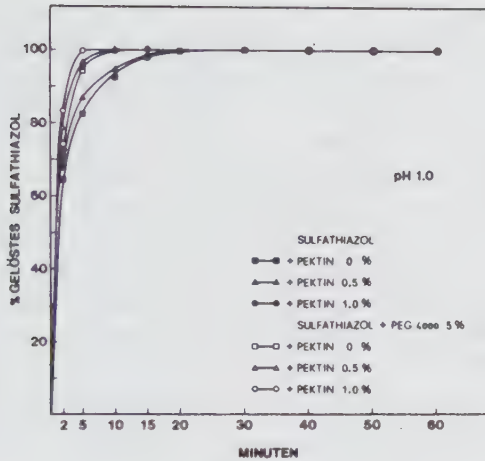


Abb. 14: Einfluß von Pektin und PEG 4000 auf die Auflösungs-geschwindigkeit von Sulfathiazol bei pH 1.0 und pH 6.5
Bechermethode nach LEVY; 200 ml; 37°C; 60 U/Min.
Einwaage 100 mg Sulfathiazol

Zusätze bis zu 10% Glucose bzw. Saccharose haben nur einen relativ geringen Einfluß auf die Viskosität (Tab. 1), der sich noch nicht auf die Auflösungsgeschwindigkeit auswirkt. Eine Erhöhung der Konzentration auf 20% bzw. 40% hat auch eine wesentliche Erhöhung der Viskosität zur Folge, was sich in einer verringerten Lösungsgeschwindigkeit zeigt. Zusätze von PEG bewirken in allen Fällen eine weitere Erhöhung der Viskosität. Trotz zunehmender Viskosität wird hier allerdings eine verbesserte Lösungsgeschwindigkeit gegenüber den Ansätzen ohne PEG beobachtet. Dies zeigt, daß die Viskosität allein nicht der bestimmende Faktor für die Lösungsgeschwindigkeit ist, sondern daß die lösungsvermittelnden Eigenschaften von PEG die negativen Einflüsse der Viskosität auf die Lösungsgeschwindigkeit mehr als ausgleichen können.

Entsprechende Ergebnisse wurden auch nach Zusatz von Pektin bzw. Pektin + PEG 4000 (5%) erhalten (Tab. 1).

2.2.2. Einfluß von Glycin und Gelatine

Bei den Lösungen ohne PEG 4000 nimmt mit steigender Konzentration von Glycin die Auflösungsgeschwindigkeit von Sulfathiazol ab (Abb. 15). Die Abnahme ist bei pH 1.0 zwischen 2 und 20 Minuten, bei pH 6.5 zwischen 5 und 40 Minuten signifikant. Die Auflösungsgeschwindigkeit wird nach Zusatz von 5% PEG 4000 zwar insgesamt beschleunigt, eine Reduktion durch Glycin ist aber auch hier festzustellen. Eine signifikante Verminderung konnte bei 10%-igem Glycinzusatz nicht gefunden werden. Erst bei einer 15%-igen Glycinlösung ist eine weitere Reduzierung zwischen 2 und 15 Minuten (pH 1.0) bzw. 5 und 10 Minuten (pH 6.5) signifikant. Bei Konzentrationen über 15% Glycin waren visuell Ausflockungen und Phasentrennungen durch 5%-ige Zugabe von PEG festzustellen. Mit steigender Viskosität der Glycinlösung (Tab. 1) nimmt die Auflösungsgeschwindigkeit sowohl bei pH 1.0 als auch bei pH 6.5 ab.

Die Viskositäten einer 10%-igen Saccharoselösung und einer 10%-igen Glycinlösung zeigen sehr ähnliche Werte, der Einfluß auf die Lösungsgeschwindigkeit ist jedoch unterschiedlich.

VISKOSITÄT in cP					
NAHRUNGS- MITTELBE- STANDTEIL	in %	pH 1.0		pH 6.5	
		+ PEG 4000		+ PEG 4000	
		0 %	5 %	0 %	5 %
SACCHAROSE	0	0.750	1.326	0.715	1.320
	5	0.846	1.565	0.800	1.480
	10	0.965	1.770	0.900	1.660
	20	1.380	2.370	1.275	2.240
	40	3.972	5.970	3.550	5.350
GLUCOSE	0	0.750	1.326	0.715	1.320
	5	0.820	1.515	0.775	1.435
	10	0.910	1.670	0.850	1.650
	20	1.280	2.150	1.185	2.035
	40	3.610	5.410	3.520	5.150
PEKTIN	0	0.750	1.326	0.715	1.320
	0.5	3.200	4.670	2.830	4.140
	1	7.360	9.610	6.920	9.070
GLYCIN	0	0.750	1.326	0.715	1.320
	5	0.826	1.505	0.780	1.420
	10	0.856	1.585	0.880	1.490
	15	0.905	1.700	0.995	1.615
GELATINE	0	0.750	1.326	0.715	1.320
	1	1.145	1.940	1.025	1.790
	3	2.560	3.840	2.415	3.670
	5	4.320	7.240	4.150	6.580

Tab. 1: Viskositäten der zur Bestimmung von Nahrungsmittelleinflüssen verwendeten Lösungen. Die Messungen wurden mit der Viskowaage (Typ VW 55530, Fa. Haake) bei 37°C durchgeführt.

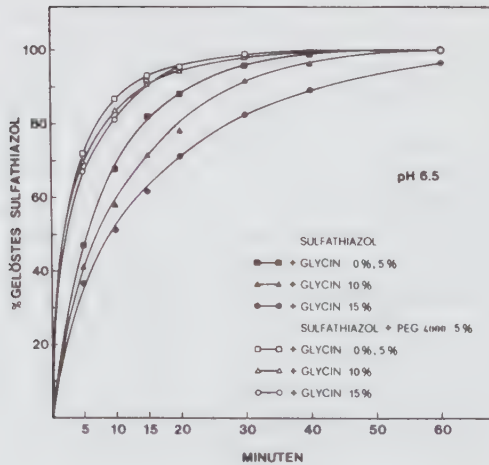
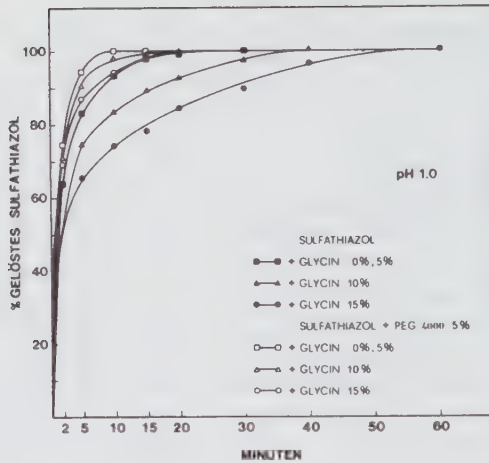


Abb. 15: Einfluß von Glycin und PEG 4000 auf die Auflösungsgeschwindigkeit von Sulfathiazol bei pH 1.0 und pH 6.5
Bechermethode nach LEVY; 200 ml; 37°C; 60 U/Min.
Einwaage 100 mg Sulfathiazol

Die 10%-ige Saccharoselösung beeinflusst die Auflösungsgeschwindigkeit des Sulfathiazols nicht, während ein entsprechender Glycinzusatz eine signifikante Herabsetzung bewirkt. Das kann damit erklärt werden, daß die hydrophilen OH-Gruppen der Kohlenhydrate eine Reduzierung der Auflösungsgeschwindigkeit bis zu einem gewissen Grad zurückdrängen können.

In Gegenwart von PEG 4000 sind die gleichen Effekte wie bei den Kohlenhydraten zu beobachten. Die Viskosität wird um den Faktor 2 erhöht, die Auflösungsgeschwindigkeit wird aber beschleunigt.

Die Untersuchungen mit Gelatine wurden unter zwei Gesichtspunkten durchgeführt.

- a. Gelatine kann analog zum Glycin als Nahrungsmittelbestandteil betrachtet werden.

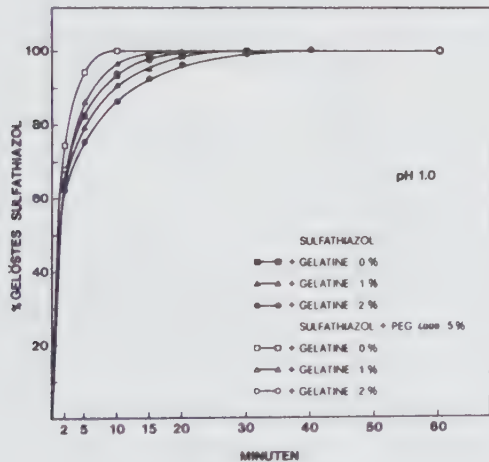


Abb. 16: Einfluß von Gelatine und PEG 4000 auf die Auflösungsgeschwindigkeit von Sulfathiazol-Pulver bei pH 1.0
Bechermethode nach LEVY; 200 ml; 37°C; 60 U/Min.
Einwaage 100 mg Sulfathiazol

Der Einfluß auf die Auflösungsgeschwindigkeit des Sulfathiazols ist relativ gering (Abb. 16). Ein Gehalt von 1% Gelatine bedingt keine signifikante Reduzierung. Erst durch 2%-ige Gelatinezusätze wird zwischen 2 und 10 Minuten eine signifikante Verminderung der Auflösungsgeschwindigkeit erreicht. Die Gelatinekonzentration des Auflösungsmediums konnte 2% nicht übersteigen, da sonst die Viskosität durch das typische Quellverhalten der Gelatine im wäßrigen Milieu zu groß wurde.

Ein Zusatz von 5% PEG 4000 bewirkt wieder eine Lösungsvermittlung und damit eine Beschleunigung der Auflösungsgeschwindigkeit. Auf eine Untersuchung bei pH 6.5 wurde verzichtet, da Eiweiße im Magen hydrolytisch gespalten werden, so daß bei den pH-Werten des Dünndarms vor allem Aminosäuren und niedere Peptide vorliegen.

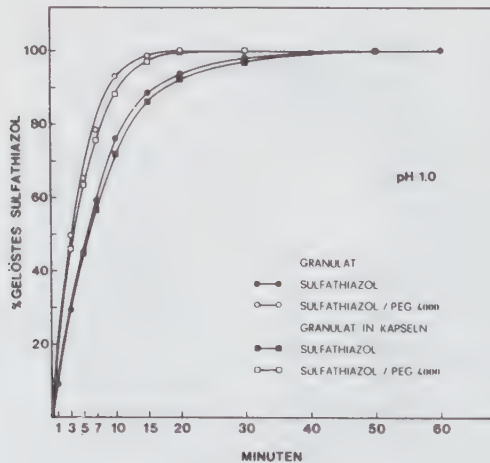


Abb. 17: Einfluß von Gelatinekapiteln auf die Auflösungsgeschwindigkeit von Sulfathiazol-Granulat und Sulfathiazol/PEG 4000-Granulat bei pH 1.0
Drehkürbchenmethode; 250 ml; 37°C; 50 U/Min.
Einwaage 125 mg Sulfathiazol-Granulat; Einwaage 250 mg Sulfathiazol/PEG 4000-Granulat (1:1)

- b. Die Arzneistoffliberation aus Gelatinekapseln könnte durch PEG beeinflusst werden.

Nach Angaben der Herstellerfirma kann es zwischen PEG und Gelatine zu Unverträglichkeiten kommen. Daher sollte untersucht werden, ob solche Inkompatibilitäten auch zwischen dem Gelatinekapselmateriale und eventuell in den Kapseln befindlichem Hilfsstoff PEG eintreten können. Für Wirkstoffe, bei denen die als Trägersubstanz zur Abfüllung in Gelatinekapseln sonst üblichen Pflanzenöle untauglich sind, kann flüssiges PEG 400 Verwendung finden. Festes PEG wird als Füll- oder Gleitmittel für die Herstellung von Pulvermischungen verwendet, die in Gelatinekapseln abgefüllt werden können.

Um solche Wechselwirkungen zu untersuchen, wurde Sulfathiazol mit und ohne PEG 4000 zu einem Granulat verarbeitet und in Hartgelatine-kapseln abgefüllt. Es wurde granuliert, da sonst durch die schlechte Benetzbarkeit des Sulfathiazols in Pulverform die Ergebnisse mit einer größeren Fehlergrenze behaftet gewesen wären. Vergleichende Untersuchungen der Liberation des Arzneistoffes aus dem Granulat bzw. aus dem in Kapseln abgefüllten Granulat wurden nach der Drehkörbchenmethode durchgeführt.

Abbildung 17 zeigt die Ergebnisse. Die beste Freisetzung des Sulfonamids erfolgte aus dem Sulfathiazol/PEG-Granulat, nur wenig schlechter war die Arzneistoffliberation aus demselben Granulat, abgefüllt in Hartgelatine-kapseln. Eine gleiche, ebenfalls nicht signifikante Reduzierung der Sulfathiazolfreisetzung wurde aus dem in Hartgelatine-kapseln abgepackten Sulfathiazol-Granulat ohne PEG-Zusatz im Vergleich zu dem nicht abgepackten Sulfathiazol-Granulat gefunden.

Somit läßt sich sagen, daß keine Beeinflussung der Sulfathiazol-Freisetzung infolge Reaktion des Kapselmateriale mit dem PEG 4000 stattgefunden hat.

3. Untersuchungen der in-vitro-Auflösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen aus Tabletten in Abhängigkeit von PEG 4000

Nach neueren Patentvorschriften (66,67) werden PEG mit einem Molekulargewicht von 2 000 bis 20 000 bis zu einem Gehalt von 40% Tabletten zugesetzt. Deshalb ist die Frage von Bedeutung, ob und in welchem Maße die Auflösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen aus diesen Zubereitungen durch PEG beeinflußt werden kann.

Als Modellsubstanzen wurden Sulfathiazol und Barbita1-Natrium untersucht. Durch Aufbewahren der Sulfathiazol/PEG-Tabletten unter Luft- und Lichtabschluß konnte die mögliche Inkompatibilität - Gelbfärbung ohne Wirkungsverlust - verhindert werden. Von Barbita1-Natrium sind mit PEG keine Unverträglichkeiten bekannt. Vier verschiedene Rezepturen wurden konzipiert, damit die Ergebnisse nicht von einer zufällig gewählten Zusammensetzung abhängig sind. Die Resultate wurden mit Barbita1-Natrium-Tabletten überprüft (Tab. 2,3).

Um den Einfluß der Methode zur Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit auf die Wirkstofffreisetzung kennenzulernen, wurden die folgenden Verfahren zu den Untersuchungen herangezogen.

- a. Durchflußmethode (79)
- b. Bechermethode nach LEVY und HAYES (72)
- c. Methode der "rotierenden Flaschen" ("rotating bottles") (80)

Diese Variation der Methodik erfolgte auch im Hinblick auf die später erforderliche Korrelierung mit den in-vivo-Ergebnissen.

REZEPTUR 1			
1 A	SULFATHIAZOL Sacchar. lact. Amyl. sol. Avicel	25.0 mg 18.5 mg 46.5 mg 10.0 mg	
1 B	PEG 4000	5.0 mg	4.8 %
1 C	PEG 4000	10.0 mg	9.1 %
1 D	PEG 4000	20.0 mg	16.7 %
1 E	PEG 4000	50.0 mg	33.3 %
1 F	PEG 4000	100.0 mg	50.0 %
REZEPTUR 2			
2 A	SULFATHIAZOL Sacchar. lact. Amyl. sol.	30.0 mg 65.0 mg 5.0 mg	
2 B	Sacchar. lact. PEG 4000	60.0 mg 5.0 mg	5.0 %
2 C	Sacchar. lact. PEG 4000	55.0 mg 10.0 mg	10.0 %
2 D	Sacchar. lact. PEG 4000	45.0 mg 20.0 mg	20.0 %
2 E	Sacchar. lact. PEG 4000	35.0 mg 30.0 mg	30.0 %
2 F	Sacchar. lact. PEG 4000	15.0 mg 50.0 mg	50.0 %

Tab. 2: Tablettenrezepturen zur Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit von Sulfathiazol unter Einfluß von PEG 4000.

Das Tablettengewicht der Formulierungen 1A-1F nimmt mit steigendem Gehalt an PEG 4000 zu. In den Formulierungen 2A-2F bleibt das Tablettengewicht konstant.

REZEPTUR 3			
3 A	SULFATHIAZOL	250.0 mg	
	Sacchar. lact.	50.0 mg	
	Amyl. sol.	130.0 mg	
	Avicel	50.0 mg	
	Talcum + Magn. stear. 9+1	20.0 mg	
3 B	PEG 4000	125.0 mg	20.0 %
3 C	PEG 4000	500.0 mg	50.0 %
REZEPTUR 4			
4 A	SULFATHIAZOL	250.0 mg	
	Amyl. sol.	180.0 mg	
	Avicel	50.0 mg	
	Talcum + Magn. stear. 9+1	20.0 mg	
4 B	PEG 4000	125.0 mg	20.0 %
4 C	PEG 4000	500.0 mg	50.0 %
REZEPTUR 5			
5 A	BARBITAL-NATRIUM	250.0 mg	
	Amyl. sol.	180.0 mg	
	Avicel	50.0 mg	
	Talcum + Magn. stear. 9+1	20.0 mg	
5 B	PEG 4000	125.0 mg	20.0 %
5 C	PEG 4000	500.0 mg	50.0 %

Tab. 3: Tablettenrezepturen zur Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit von Sulfathiazol und Barbitat-Natrium unter Einfluß von PEG 4000.

Das Tablettengewicht der Formulierungen 3A-3C, 4A-4C und 5A-5C nimmt mit steigendem Gehalt an PEG 4000 zu.

3.1. Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit nach der Durchflußmethode

Nach dieser Methode wurden die Tabletten der Rezepturen 1 und 2 untersucht. Abbildung 18 zeigt die Ergebnisse von Rezeptur 1 bei pH 1.0 und bei pH 6.5. Durch 4.8% PEG 4000 in der Tablette wird im sauren Milieu eine nicht signifikante Erniedrigung der Auflösungsgeschwindigkeit erreicht, im nahezu neutralen Bereich dagegen eine nicht signifikante Erhöhung.

Bei allen untersuchten Tabletten mit verschiedenen PEG 4000-Gehalten waren bei den beiden pH-Werten keine Unterschiede in der allgemeinen Tendenz feststellbar. Erwartungsgemäß war jedoch die Auflösungsgeschwindigkeit bei pH 1.0 gegenüber den Werten bei pH 6.5 beschleunigt, da die Löslichkeit von Sulfathiazol im sauren Medium besser ist als im neutralen Medium.

Durch 9.1% PEG 4000 in den Tabletten trat eine eindeutige Reduzierung der Auflösungsgeschwindigkeit ein, die durch einen Gehalt von 16.7% PEG 4000 noch deutlicher wurde. Die Auflösungsgeschwindigkeit nahm wieder leicht zu, wenn die Tablette 33.3% PEG 4000 enthielt. Bei einem Gehalt von 50.0% PEG 4000 wurde die Beschleunigung weiter verstärkt. In Abbildung 19 sind die Werte des "dissolution test" von Tabletten der Rezepturen 1A-1F nach 4, 10 und 20 Minuten dargestellt. Zu allen Zeiten lag bei der Rezeptur 1D (Anteil an PEG 16.7%) die geringste Freisetzungsrate vor.

Untersuchungen der Liberation von Sulfathiazol aus den Tabletten 2A-2F wurden durchgeführt. Die Ergebnisse entsprachen im Prinzip denen, die für die Tabletten 1A-1F erhalten wurden (Abb. 20,21). Bis zu einem Gehalt von 20% PEG 4000 nahm die Auflösungsgeschwindigkeit ab, bei einem 30%-igen und einem 50%-igen Gehalt stieg sie in der genannten Reihenfolge wieder an. Aus der Tablette mit 50.0% PEG 4000 (Rezeptur 2G) war die Auflösung nur wenig langsamer als aus der Tablette ohne PEG (Rezeptur 2A). Es fiel allerdings auf, daß im Gegensatz zu der Rezeptur 1 ein geringerer Zusatz an PEG 4000 (5%)

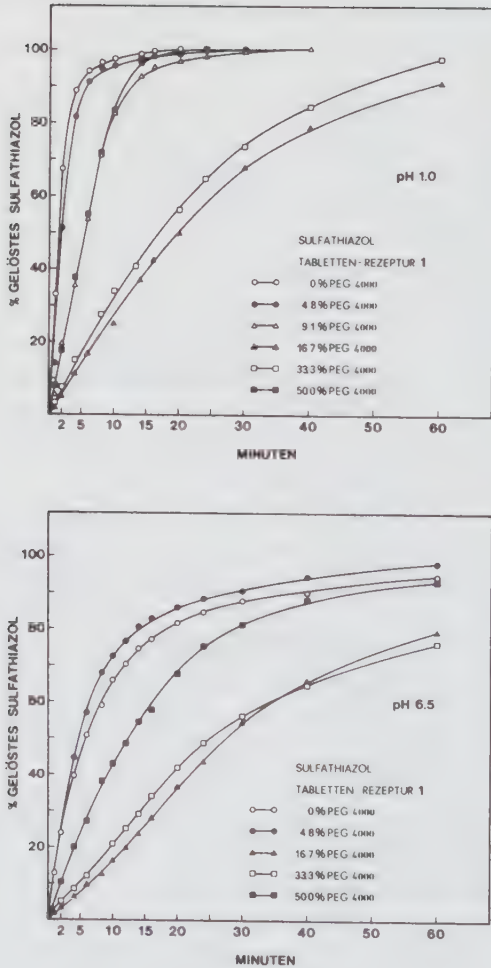


Abb. 18: Auflösungs-geschwindigkeit von Sulfathiazol-Tabletten bei pH 1.0 und pH 6.5
Durchflußmethode; 800 ml; 37°C
Durchflußrate 1.7 l/Std.

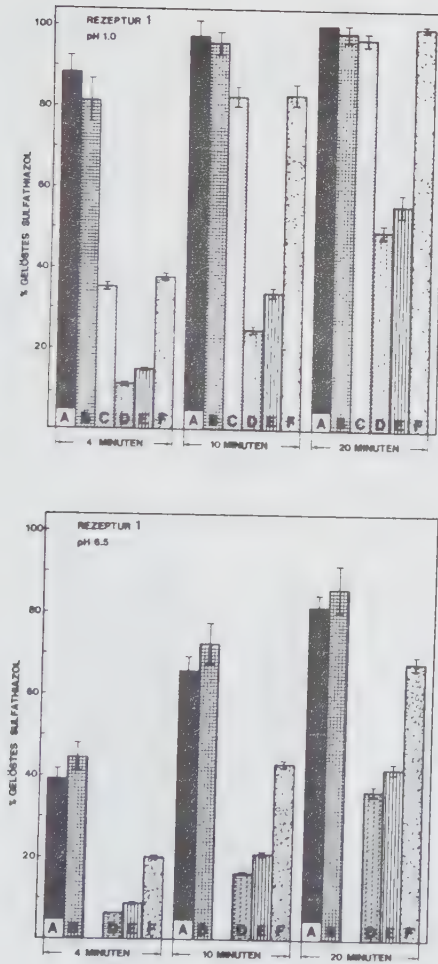


Abb. 19: Auflösungsgeschwindigkeit von Sulfathiazol-Tabletten bei pH 1.0 und pH 6.5
Durchflußmethode; 800 ml; 37°C
Durchflußrate 1.7 l/Std.

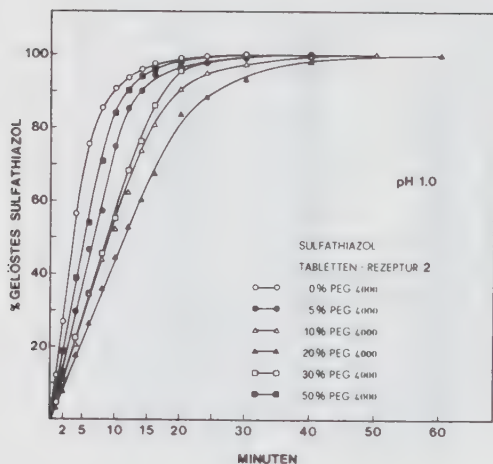


Abb. 20

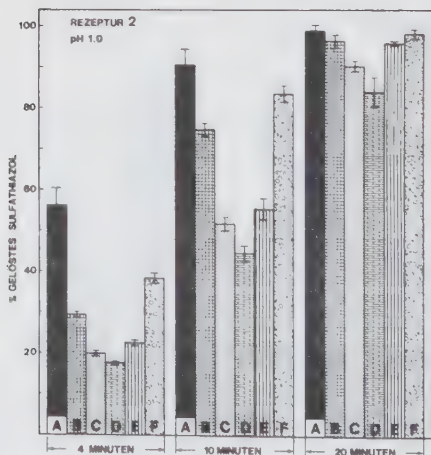


Abb. 21

Abb. 20 und 21: Auflösungsgeschwindigkeit von Sulfathiazol-Tabletten bei pH 1.0
Durchflußmethode; 800 ml; 37°C
Durchflußrate 1.7 l/Std.

bereits eine stärkere Reduzierung der Freisetzung verursachte. Der Grund dafür könnte in der höheren Milchzuckerkonzentration liegen. Der Milchzucker ergibt schon mit geringen Mengen PEG 4000 Tabletten, die kaum kapillare Zugänge haben (16).

Ein Einfluß der sich bei Rezeptur 1 mit steigendem PEG-Zusatz vergrößernden Tablettenoberfläche sollte nicht ausgeschlossen werden. Um zu beweisen, daß dieser Effekt hier von untergeordneter Bedeutung ist, wurden Tabletten der Rezeptur 1F (50.0% PEG) mit halbem Gewicht gepreßt. Jetzt hatte die Oberfläche der Tablette die gleiche Größe wie bei Rezeptur 1A (0% PEG). Die Untersuchungsergebnisse beider Formulierungen blieben durch die unterschiedliche Oberfläche unbeeinflußt. Man muß hierbei aber berücksichtigen, daß nicht die Oberfläche des Arzneistoffes selbst größer wird, sondern die Oberfläche der Tablette. Da der Gehalt an Sulfathiazol gleichgeblieben ist, befinden sich bei homogener Mischung weniger Sulfathiazol-Partikel an der Tablettenoberfläche als bei geringerem Hilfsstoffzusatz.

Bei Rezeptur 2 wurden das Gewicht und damit die Größe und Oberfläche der Tablette konstant gehalten. Es wurde in Kauf genommen, daß der Gehalt an Milchzucker sich dadurch zwangsläufig änderte und so einen Einfluß auf die Auflösungsgeschwindigkeit ausüben konnte. Da aber die Ergebnisse bei Rezeptur 2 analog den Ergebnissen bei Rezeptur 1 waren, läßt sich sagen, daß weder die Oberfläche noch der Gehalt an Milchzucker die erhaltenen Resultate entscheidend bedingen, sondern der Gehalt an PEG 4000.

Es soll hier noch auf die Zerfallszeiten hingewiesen werden. Tabletten mit einem Gehalt von mehr als 5% PEG 4000 zerfielen nicht mehr, sondern wurden kontinuierlich kleiner.

3.2. Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit nach der Bechermethode von LEVY

Für diese Untersuchungen wurden Tabletten der Rezepturen 3, 4 und 5 herangezogen. Ihnen ist der stets gleichförmig veränderte Gehalt an PEG 4000 gemeinsam. Auf Grund der bei 3.1. erhaltenen Ergebnisse wurden jeweils Tabletten mit einem Gehalt von 0%, 20% und 50% PEG hergestellt. Die Bechermethode nach LEVY wurde unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt, indem

- eine Variation des pH-Wertes,
- eine Variation der Lösungsmittelmenge und
- eine Variation der Umdrehungsgeschwindigkeit erfolgte.

Alle Untersuchungsergebnisse bestätigten die schon mit der Durchflußmethode gefundene Tendenz (Abb. 22-27). Die Auflösungsgeschwindigkeit wurde durch 20%-ige Zusätze an PEG 4000 stärker reduziert als durch 50%-ige Zusätze. Die Intensität dieser Tendenz variierte durch die jeweils veränderten Versuchsbedingungen.

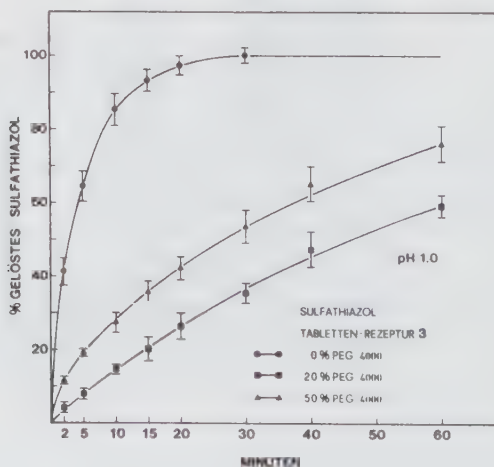


Abb. 22: Auflösungsgeschwindigkeit von Sulfathiazol-Tabletten bei pH 1.0
Bechermethode nach LEVY; 300 ml; 37°C; 60 U/Min.

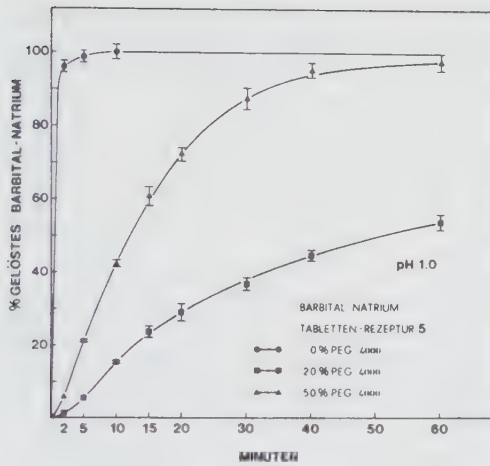


Abb. 23: Auflösungsgeschwindigkeit von Barbitol-Natrium-Tabletten bei pH 1.0
Bechermethode nach LEVY; 250 ml; 37°C; 60 U/Min.

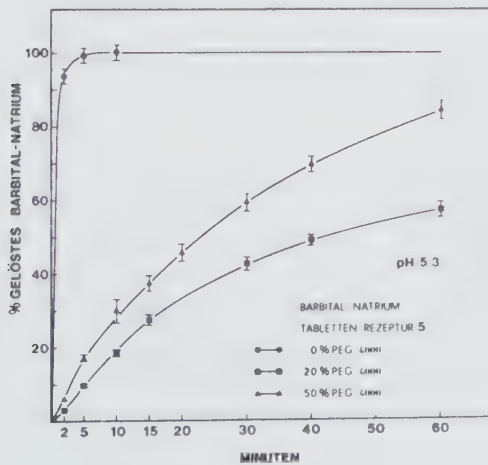


Abb. 24: Auflösungsgeschwindigkeit von Barbitol-Natrium-Tabletten bei pH 5.3
Bechermethode nach LEVY; 250 ml; 37°C; 60 U/Min.

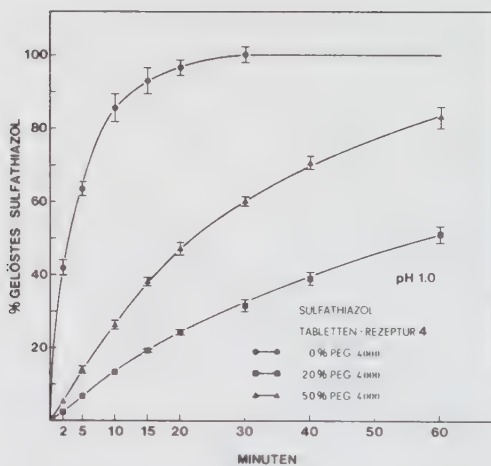


Abb. 25: Auflösungsgeschwindigkeit von Sulfathiazol-Tabletten bei pH 1.0
Bechermethode nach LEVY; 300 ml; 37°C; 60 U/Min.

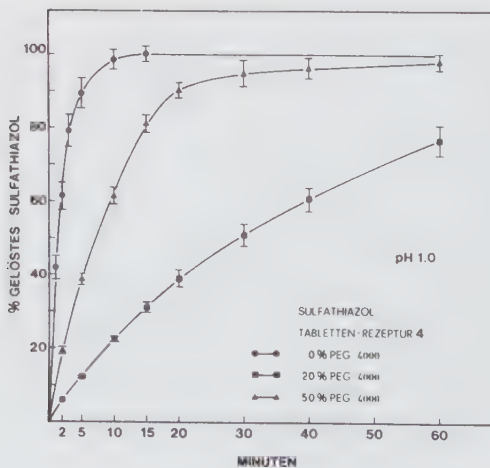


Abb. 26: Auflösungsgeschwindigkeit von Sulfathiazol-Tabletten bei pH 1.0
Bechermethode nach LEVY; 100 ml; 37°C; 60 U/Min.

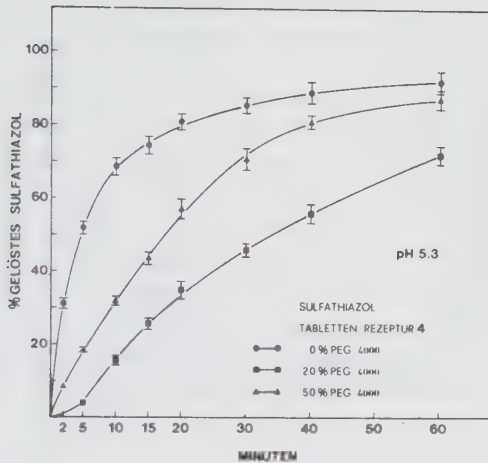


Abb. 27: Auflösungsgeschwindigkeit von Sulfathiazol-Tabletten bei pH 5.3
Bechermethode nach LEVY; 750 ml; 37°C; 100 U/Min.

3.3. Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit nach der Methode der "rotierenden Flaschen"

Die Auflösungsgeschwindigkeiten aus Tabletten der Rezeptur 4 (Arzneistoff - Sulfathiazol) und Rezeptur 5 (Arzneistoff - Barbitals-Natrium) wurden zusätzlich noch nach der Methode der "rotierenden Flaschen" bestimmt. Auch hier war, wie aus den Abbildungen 28 und 29 ersichtlich, bei pH 1.0 die Reduzierung durch 50%-igen Zusatz an PEG 4000 geringer als durch 20%-igen Zusatz. Die Unterschiede waren jedoch durch die intensiveren Bewegungen des Lösungsmediums bei dieser Versuchsanordnung schon nach 10 Minuten ausgeglichen. Zu diesem Zeitpunkt wurde bei allen drei Zubereitungen der beiden Rezepturen 100%-ige Pharmakonfreisetzung erreicht. Die bis 10 Minuten festgestellten Unterschiede sind signifikant.

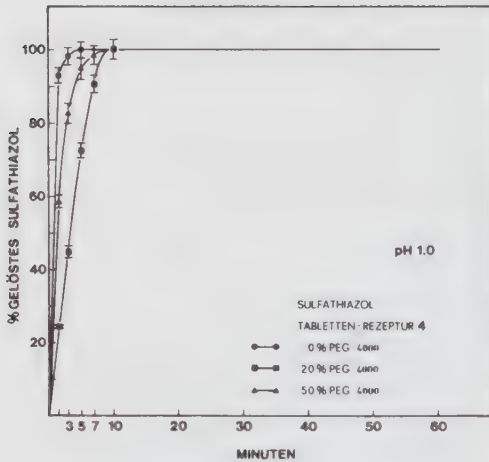


Abb. 28: Auflösungsgeschwindigkeit von Sulfathiazol-Tabletten bei pH 1.0
Methode der "rotierenden Flaschen"; 150 ml;
37°C; 72 U/Min.

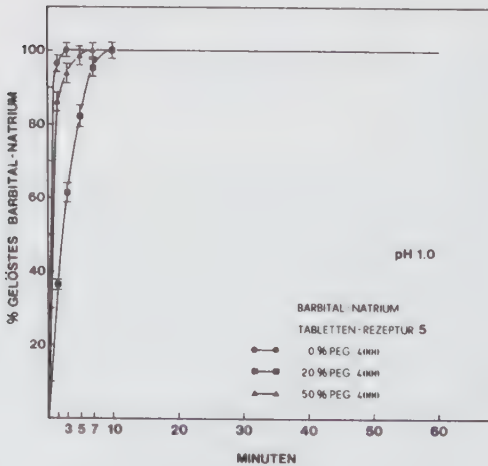


Abb. 29: Auflösungsgeschwindigkeit von Barbitol-Natrium-Tabletten bei pH 1.0
Methode der "rotierenden Flaschen"; 150 ml;
37°C; 72 U/Min.

Die nach Rezeptur 4 hergestellten Tabletten (Arzneistoff - Sulfathiazol) wurden zusätzlich bei pH 5.3 untersucht, weil dieser pH-Wert auch an der für die Resorption wichtigen Epitheloberfläche des Jejunums vorliegt. Bei einem pH-Wert von ca. 4.5-5.5 ist Sulfathiazol zu 99% nicht ionisiert und erfüllt so die Voraussetzungen für eine schnelle Resorption im Organismus. Wie später gezeigt werden wird, gelten für Sulfathiazol noch andere Parameter bei der Resorption, die aber für die hier gemachten Betrachtungen von untergeordneter Bedeutung sind (siehe Kapitel "Buccaltest"). Bei einem Gehalt von 250 mg Sulfathiazol und einer Lösungsmittelmenge von 150 ml überschreitet man die Sättigungskonzentration etwa um den Faktor 2. Das stimmt mit den gemessenen Werten überein. Nach 60 Minuten wurden 52%-53% Sulfathiazol in der Lösung wiedergefunden (Abb. 30).

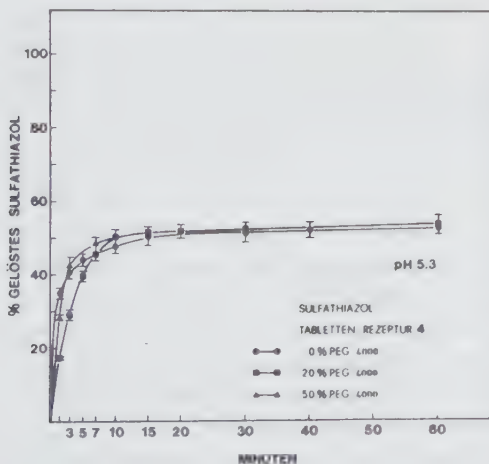


Abb. 30: Auflösungsgeschwindigkeit von Sulfathiazol-Tabletten bei pH 5.3
Methode der "rotierenden Flaschen"; 150 ml;
37°C; 72 U/Min.

Zwischen den Tabletten mit 0% und 50% PEG 4000 sind keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Durch 20% PEG 4000 in der Tablette wird eine leichte Reduzierung der Auflösungsgeschwindigkeit von Sulfathiazol bewirkt, die aber nur bis 3 Minuten signifikant ist. Nach etwa sechs bis acht Minuten zeigen alle drei Zubereitungen eine Auflösung von 47%-49% des Arzneistoffes. Der Einfluß von PEG hat hier keine entscheidende Bedeutung.

3.4. Interpretation der Ergebnisse

Bei dem Versuch, die vorliegenden Ergebnisse zu interpretieren, muß zunächst nochmals darauf hingewiesen werden, daß die Tabletten ohne PEG 4000 im wäßrigen Milieu zerfielen, während die Tabletten mit 20% und mit 50% PEG als Formlinge erhalten blieben und sich langsam auflösten.

KRISTOFFERSSON und KROGERUS (68) fanden bei den von ihnen untersuchten Tabletten, daß die Zerfallszeit mit steigendem Gehalt an PEG 4000 (13%-75%) zunimmt. Dadurch kann jedoch nicht erklärt werden, warum zunächst eine Reduzierung der Auflösungsgeschwindigkeit auftrat, die durch steigenden Gehalt an PEG in der Tablette wieder aufgehoben werden konnte. Makromolekulare Stoffe können die Poren von Tabletten verstopfen und dadurch die Wirkstoffliberation reduzieren (81). Beim Kontakt mit dem Zerfalls- oder Auflösungsmedium können viskose Lösungen gebildet werden, die in den Poren eine Diffusionsbarriere aufbauen. Auf eine sehr dichte Struktur und kaum kapillare Zugänge wurde an anderer Stelle schon hingewiesen (16). ASKER und Mitarbeiter (70) untersuchten die Freisetzung von Ascorbinsäure aus Tabletten mit 30% PEG 4000 und fanden eine Reduzierung der Auflösungsgeschwindigkeit im Vergleich zu anderen nicht PEG enthaltenden Tabletten. Auch aus Phenobarbital-Tabletten mit 20% PEG 4000 fanden sie eine starke Verminderung der Auflösungsgeschwindigkeit, die auf Komplexbildung von PEG mit Phenobarbital zurückzuführen ist.

RITSCHEL und SCHEFFLER (82) bestimmten die Liberation von Sulfadiazin aus Tabletten mit 2%, 5% und 10% PEG 4000 bei verschiedenen pH-Werten. Der Arzneistoff wurde aus Tabletten ohne PEG, mit 2% und mit 5% PEG mit der gleichen Geschwindigkeit freigesetzt. Aus Tabletten mit 10% PEG war die Liberation bei pH 1.0 (relativ gute Löslichkeit des Arzneistoffes) reduziert. Bei pH 6.5 (Sättigungskonzentration des Sulfonamids überschritten) verwischten sich die Unterschiede. Diese Ergebnisse sind mit den gefundenen Werten nach der Methode der "rotierenden Flaschen" zu vergleichen. JÜRGENSEN-EIDE (83) erklärte die beschleunigte Freisetzung von Arzneistoffen durch Zusätze von 33%-75% PEG 4000 zu Tabletten mit Wechselwirkungen von Arzneistoff und Hilfsstoff.

Die vorliegende verminderte Reduzierung der Auflösungsgeschwindigkeit durch 50% PEG 4000 im Vergleich zu 20% PEG in Tabletten ist zunächst schwer zu erklären. Über ähnliche Ergebnisse bei zu Tabletten verarbeiteten Gemischen des Hydrochlorothiazids mit Polyvinylpyrrolidon (PVP) berichteten CORRIGAN und TIMONEY (84). Geringe PVP-Zusätze bewirkten eine Erniedrigung der Lösungsgeschwindigkeit des Hydrochlorothiazids. Die Geschwindigkeit erhöhte sich wieder mit steigendem Gehalt an PVP. Eine Erklärung hierfür wurde von den Autoren nicht angegeben.

Nähere Vorstellungen über die Lösungsvorgänge an Grenzflächen von binären Mischungen wurden in dem Arbeitskreis von HIGUCHI erarbeitet (85-87). Der Lösungsvorgang an der Grenzfläche einer Tablette aus einem Gemisch aus zwei Stoffen wird primär durch die Löslichkeiten der beiden Stoffe und ihre Diffusionskoeffizienten bestimmt. Sind Löslichkeit und Diffusionskoeffizient der beiden Verbindungen unterschiedlich, so wird sich die zunächst einheitliche Grenzfläche fest/flüssig in zwei Schichten auftrennen. Die äußere Schicht entsteht durch Herauslösen der besser löslichen Substanz. Die relative Beweglichkeit der Grenzen der beiden Schichten kann nach der von SINGH und Mitarbeitern (87) gefundenen Beziehung berechnet werden:

$$\frac{S_2}{S_1} = \frac{Q_2 / A_2}{Q_1 / A_1}$$

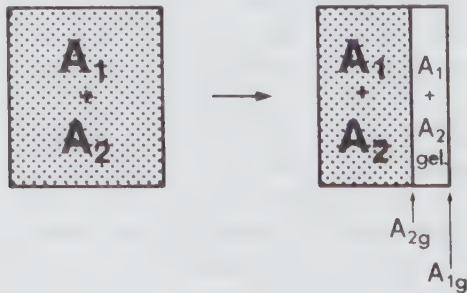
$S_1; S_2$ = Strecken, die die äußere bzw. innere Grenzschicht gewandert sind

$Q_1; Q_2$ = Stoffmengen, die pro Flächeneinheit in der Zeit t in Lösung gegangen sind

$A_1; A_2$ = Stoffkonzentrationen in der Tablette

Dies beweist, daß das Verhältnis der Veränderungen der Grenzschichten von den Konzentrationen und den Lösungsgeschwindigkeiten der beiden Stoffe bestimmt ist.

Das nachfolgende Schema zeigt dies anschaulich. Vor Beginn des Auflösungs Vorganges ist die Grenzfläche der Tablette nach einem optimalen Mischvorgang homogen zusammengesetzt. Bei einem binären Gemisch besteht sie aus den Bestandteilen A_1 und A_2 der jeweiligen Rezepturen. Unter der Annahme eines binären Gemisches mit unterschiedlichen Löslichkeiten der Komponenten A_1 und A_2 erfolgt nach Einbringen der Tablette in das Lösungsmittel durch schnelleres Herauslösen eines der beiden Stoffe aus der Oberfläche eine Auftrennung in zwei Schichten.



Die Dicke und die Zusammensetzung der äußeren Schicht ($A_{1g} - A_{2g}$) werden einen wesentlichen Einfluß auf die Auflösungsgeschwindigkeit des Stoffes A_2 aus der Grenzfläche A_{2g} heraus haben. Die Grenzfläche A_{2g} besitzt immer die ursprüngliche Zusammensetzung des Gemisches. Die Diffusionsgeschwindigkeit von A_2 wird von den relativen Löslichkeiten der beiden Verbindungen und den Konzentrationen abhängen. Dies beeinflußt wesentlich die Porosität und die Wanderungsgeschwindigkeit S_1 und S_2 und damit die Differenz $A_{1g} - A_{2g}$.

SIMONELLI und Mitarbeiter (85) berichteten über Untersuchungen der Auflösungsvorgänge an Grenzflächen von Ko-Präzipitaten des Sulfathiazols und PVP. Sie erhielten Freisetzungsgeschwindigkeiten, deren Ausmaß wesentlich von dem Verhältnis Arzneistoff : Hilfsstoff des Ko-Präzipitates abhingen. Bei relativ kleinem PVP-Anteil lag in der äußeren Schicht hauptsächlich Sulfathiazol vor, während bei höheren Konzentrationen an PVP der PVP-Anteil anstieg, so daß dessen lösungsvermittelnde Wirkung gegenüber Sulfathiazol zum Tragen kam.

Bei den untersuchten Rezepturen lassen sich die Verhältnisse analog interpretieren. PEG hat von den in den Rezepturen verwendeten Substanzen mit die beste Löslichkeit. Es kann also angenommen werden, daß PEG sich aus der Tablette löst und eine an ungelöstem Sulfathiazol reiche, von gelöstem PEG umgebene Schicht zurückbleibt. Bei niedrigen PEG-Konzentrationen in der Schicht ($A_{1g} - A_{2g}$) reicht die lösungsvermittelnde Wirkung von PEG nicht aus, um die durch die Komprimierung bedingte Reduzierung der Auflösungsgeschwindigkeit zu beeinflussen. Liegen höhere PEG-Konzentrationen in der Tablette und damit auch höher konzentrierte Lösungen in der Schicht ($A_{1g} - A_{2g}$) vor, so kommen die hydrotropen Eigenschaften von PEG zur Geltung. Es baut sich eine vor allem aus gelöstem PEG bestehende, gesättigte, adhärierende Flüssigkeitsschicht auf, die einen positiven Einfluß auf die Sulfathiazolfreigabe ausübt.

ASSMUSSEN und ÜBERREITER (88) konnten zeigen, daß bei der Auflösung von Polymeren in Flüssigkeiten Diffusionsschichten auftraten,

deren Stabilität und Schichtdicke mit steigender Temperatur zunehmen. Dies wird hydrodynamisch so erklärt, daß sich an der Oberfläche eines festen Körpers in einer Flüssigkeit durch Adhäsion eine dünne Flüssigkeitsschicht bildet, die durch Reibungskräfte gebremst wird. Diese Schicht wird als Grenz- oder Reibungsschicht bezeichnet. Ist der feste Körper in der Flüssigkeit löslich, so bildet sich eine hoch konzentrierte Lösung.

Die zunehmende Konzentration an PEG 4000 in der adhätierenden Flüssigkeitsschicht an der Tablette bedingt eine hohe Viskosität und dadurch eine große Stabilität gegenüber dem strömenden Lösungsmittel. Der Aufbau dieser Schicht ist nur dann möglich, wenn das Angebot an Makromolekülen groß genug ist, um die nötige Stabilität zu gewährleisten, also bei Tabletten mit hohem Gehalt an PEG 4000. Wie in Kapitel 1 gezeigt werden konnte, ist die Löslichkeit von Sulfathiazol in hoch konzentrierten PEG 4000-Lösungen um ein Vielfaches besser als in geringeren Konzentrationen oder in reinem Lösungsmittel. Die Auflösungsgeschwindigkeit muß also beschleunigt sein. Wird die Untersuchung der Freisetzung mit einem Verfahren durchgeführt, bei dem das Lösungsmittel stark bewegt wird, so gleichen sich die Auflösungsgeschwindigkeiten an, da sich hierbei nur eine dünnere adhätierende Schicht ausbilden kann (z.B. Methode "rotierende Flaschen").

Es muß darauf hingewiesen werden, daß die Verhältnisse bei den untersuchten Tabletten weitaus komplizierter sind, da es sich nicht - wie in den besprochenen Modellen - um ein Zweistoffgemisch, sondern um ein Mehrstoffgemisch handelt, wobei alle verwendeten Stoffe unterschiedliche Löslichkeiten besitzen.

Daß die adhätierende hochviskose Flüssigkeitsschicht für den beobachteten Auflösungsvorgang von wesentlicher Bedeutung ist, zeigen auch die folgenden Feststellungen. Wurden die Tabletten mit 20% und 50% PEG 5 Minuten nach Beginn des "dissolution test" aus dem Lösungsmittel herausgenommen, so war die Oberfläche der Tablette mit 20% PEG körnig.

Von der Tablette mit 50% PEG war eine hochviskose, hydrogelartige Schicht nur mechanisch durch Abwischen mit Filterpapier zu entfernen. Die Oberfläche erschien glatt. Die hydrogelartige Schicht sollte wesentlich aus einer hochkonzentrierten Lösung von PEG mit darin gelöstem Sulfathiazol und verschiedenen Hilfsstoffen bestehen.

3.4.1. Elektronenmikroskopische Untersuchungen

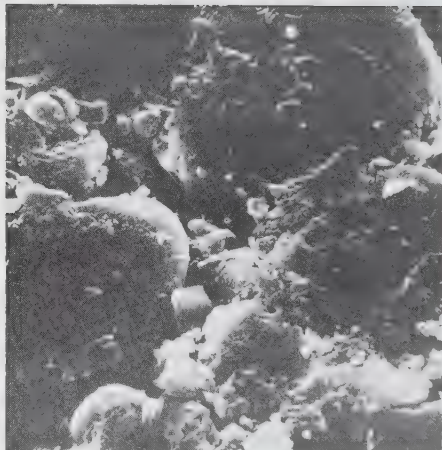
Auf Grund der geschilderten visuellen Beobachtungen wurden elektronenmikroskopische Aufnahmen der Tablettenoberflächen der Rezepturen 4A, 4B und 4C

- a. vor Beginn des "dissolution test" und
- b. nach 5 Minuten "dissolution test" gemacht.

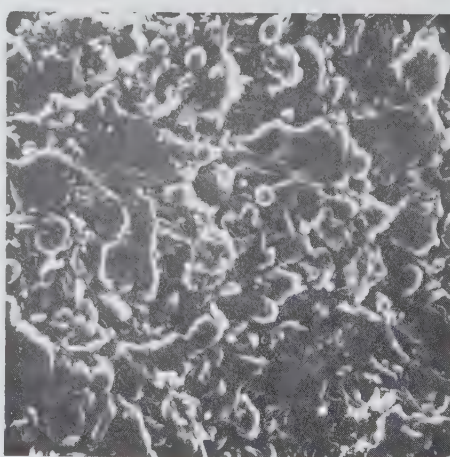
Die Oberflächen der Tabletten, die vor Durchführung des "dissolution test" aufgenommen wurden, zeigen durch den variierten Gehalt an PEG deutliche Unterschiede (Abb. 31). Ohne Zusatz von PEG liegt eine zerklüftete Oberfläche vor (Abb. 31a), die deutlich von Milchkuckerflächen umgebene Stärkekörner erkennen läßt. Mit einem Zusatz von 20% PEG läßt sich eine größere Anzahl ebener Flächenbereiche erkennen, die wahrscheinlich auf während des Tablettierens eingetretene Schmelzvorgänge des niedrig schmelzenden PEG zurückzuführen sind (Abb. 31b). Man kann annehmen, daß durch PEG 4000 die einzelnen Partikel zusammengehalten werden und nicht mehr in jedem Fall als solche zu identifizieren sind. Das in der Mitte liegende Stärkekorn hat eine Größe von etwa 10-15 µm. In Abbildung 31c (50% PEG) erscheint die gesamte Oberfläche als wachsartige Masse, aus der einzelne Partikel reliefartig hervortreten. Dies ist besonders gut bei geringerer Vergrößerung zu erkennen (Abb. 31d).

Für die zweite Untersuchungsreihe wurden die Tabletten 5 Minuten nach Testbeginn aus dem Lösungsmittel entnommen, im Exsiccator über Phosphorpentoxid getrocknet und dann photographiert. Dies war nur bei Tabletten mit 20% und mit 50% PEG möglich, weil die Tablette ohne PEG-Zusatz schon nach einer Minute zerfallen war.

a



b



c

d

Abb. 31: Elektronenmikroskopische Aufnahmen der Oberfläche von Sulfathiazol-Tabletten

a: 0% PEG 4000; 1:1200

b: 20% PEG 4000; 1:1200

c: 50% PEG 4000; 1:1200

d: 50% PEG 4000; 1: 240

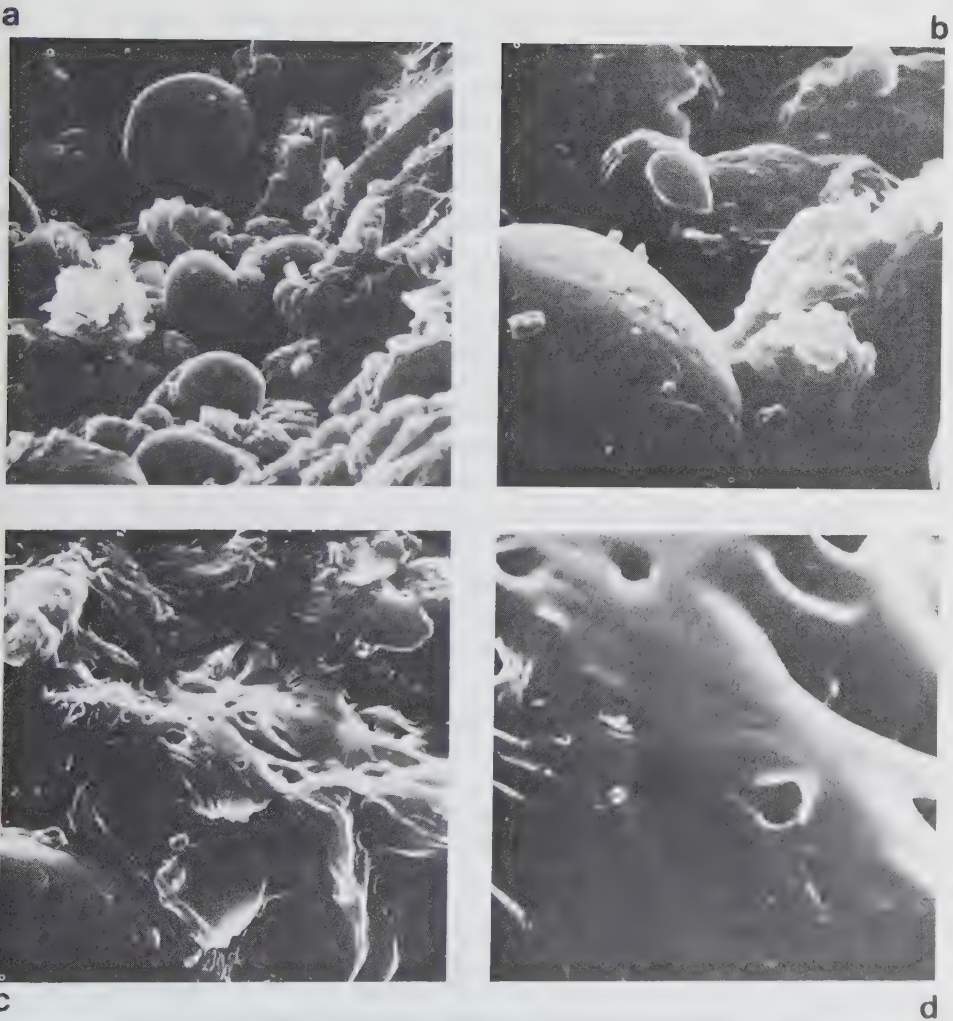


Abb. 32: Elektronenmikroskopische Aufnahmen der Oberfläche von Sulfathiazol-Tabletten nach 5 Minuten "dissolution test"

a: 20% PEG 4000; 1:1200
c: 50% PEG 4000; 1:1200

b: 20% PEG 4000; 1:6000
d: 50% PEG 4000; 1:6000

Die Oberfläche der 20% PEG enthaltenden Tablette läßt keine größeren geschlossenen Flächenbereiche mehr erkennen (Abb. 32a,b). Sie unterscheidet sich in dieser Hinsicht von den vor Beginn des Lösungsvorganges vorliegenden Verhältnissen (Abb. 31b). Es bestätigt sich hier der visuell erhaltene Eindruck, daß sich während des Auflösungsvorganges keine widerstandsfähige, höher viskose, nach dem Trocknen beständige Schicht an der Tablettenoberfläche ausbildet. Daher sollten kaum lösungsvermittelnde Effekte gegenüber Sulfathiazol auftreten. Wesentlich anders erscheint die Oberfläche der Tablette mit 50% PEG. Zu sehen sind größere zusammenhängende, etwas uneben erscheinende Flächenbereiche, die deutlich mit Poren durchsetzt sind (Abb. 32c,d). Es scheint, daß eine ursprünglich hydrogelartige Schicht an der Tablettenoberfläche angetrocknet ist. Der Trocknungsvorgang verläuft von außen nach innen. Die Poren können durch Gasaustritt nach dem teilweisen Eintrocknen der äußeren Schicht entstanden sein, da an manchen Poren kraterartige Ränder zu erkennen sind. Vergleicht man diese Aufnahmen mit den Abbildungen 31c und 31d (50% PEG), so sieht man deutlich die durch das Lösen im "dissolution test" eingetretene Veränderung. In den Abbildungen 31c und 31d sind noch - wenn auch undeutlich - einzelne Partikel in einem Relief zu erkennen. Die glatten Stellen mit den Poren treten nicht auf.

Zusammenfassend lassen sich zwei entscheidende Faktoren für die Freisetzungsgeschwindigkeit von Sulfathiazol aus den untersuchten Tabletten benennen.

- a. Die Zusammensetzung der äußeren Grenzschicht (A_{2g}) der intakten Tablette oder eines zerfallenden Granulates.
- b. Die Zusammensetzung der adhärierenden Lösungsschicht. Hierbei spielen hauptsächlich die lösungsvermittelnden Eigenschaften der dort gelöst vorliegenden Hilfsstoffe und die Viskosität der Lösung eine Rolle.

4. In-vivo-Untersuchungen mit der Endoradiosonde

Die Endoradiosonde - auch Heidelberger Kapsel genannt - gestattet pH-Wert-Messungen im Magen-Darm-Kanal. Der Proband schluckt einen Hochfrequenzsender in Kapselform, dessen Oszillatorfrequenz pH-abhängig schwankt. Über eine dreidimensionale Dipol-Gürtelantenne, die dem Probanden umgebunden wird, wird die abgestrahlte Energie an den Empfangsverstärker abgegeben und dort von einem Punktschreiber als pH-Wert-Änderung aufgezeichnet. Die Kapsel kann den Magen-Darm-Kanal durchwandern und mit dem Faeces ausgeschieden werden oder nach Beendigung der Messung im Magen an einem vorher befestigten Faden durch die Speiseröhre zurückgeholt werden. ECKERT (89) benutzte diese Versuchsanordnung als erster für biopharmazeutische Zwecke, indem er den Zerfall von verschiedenen Arzneiformen im Magen bestimmte. Bei Untersuchungen der Liberation aus Arzneiformen verwendete er als Modellsubstanz zur Messung von pH-Veränderungen im Magen Natriumhydrogencarbonat oder Natriumcitrat und zur Messung von pH-Veränderungen im Darm Glutaminsäurehydrochlorid.

Nach den vorangegangenen Untersuchungen erschien die Frage interessant, ob Natriumhydrogencarbonat aus Tabletten mit 50% PEG 4000 schneller freigesetzt wird als aus Tabletten mit 20% PEG 4000. Selbstverständlich muß hierbei berücksichtigt werden, daß durch die Verwendung von Natriumhydrogencarbonat andere Löslichkeitsverhältnisse vorliegen können als mit Sulfathiazol, insbesondere da das Natriumhydrogencarbonat nach Salzsäurezutritt eine zusätzliche Sprengkraft ausübt.

An den Versuchen nahmen 4 Probanden teil. Die Probanden 2, 3 und 4 schluckten den Sender an einem Faden von 55 cm Länge. Der Sender sollte nicht den Pylorus durchwandern. Proband 1 schluckte den Sender nicht an einem Faden befestigt. Die Kapsel wurde mit dem Faeces ausgeschieden. Nachdem sich Sender und Empfänger auf den Magen-pH eingestellt hatten, wurde die Arzneiform eingenommen.

Abbildung 33 dokumentiert die Neutralisation des Magensaftes durch eine Tablette aus 500 mg Natriumhydrogencarbonat ohne Hilfsstoffe bei Proband 3. Der pH-Wert des Magens lag bei diesem Probanden vor Versuchsbeginn an diesem Versuchstag unter pH 1. Daher erfolgte durch 500 mg Natriumhydrogencarbonat keine vollständige Neutralisation. Der pH-Sprung auf pH 4 ist dennoch eindeutig zu sehen (90).

Bei der Versuchsanordnung wurde von der Annahme ausgegangen, daß der Magen etwa 50 ml Magensaft (pH 1) enthält, die durch 420 mg Natriumhydrogencarbonat neutralisiert werden können. Daher wurden Tabletten mit 500 mg Natriumhydrogencarbonat ohne Hilfsstoff, mit 20% PEG 4000 (125 mg) und mit 50% PEG 4000 (500 mg) hergestellt. Die Abbildungen 34a-d zeigen die Ergebnisse mit den PEG enthaltenden Tabletten. Die mit "A" bezeichneten Kurven geben die pH-Änderungen des Magensaftes nach Einnahme einer Tablette aus 500 mg Natriumhydrogencarbonat und 20% PEG 4000 wieder, die mit "B" bezeichneten Kurven zeigen den Neutralisationsverlauf durch Tabletten aus 500 mg Natriumhydrogencarbonat und 50% PEG 4000. Die Bestimmung der pH-Werte vor Einnahme der Tabletten ergab bei den vier Probanden Werte zwischen pH 0.8 und pH 2.9, was die unterschiedliche Ausgangslage erkennen läßt.

Vergleicht man bei den vier Versuchspersonen die Zeitspanne vom Schlucken (Zeitpunkt $t=0$) bis zum Beginn der Neutralisation der 20% und 50% PEG enthaltenden Tabletten, so ist ohne Ausnahme die Liberation von Natriumhydrogencarbonat aus einer Tablette mit 50% PEG 4000 schneller als aus einer Tablette mit 20% PEG 4000. Die Beschleunigung ist bei den einzelnen Probanden wegen der biologischen Streuung sehr unterschiedlich. Setzt man die Zeitdauer der Neutralisation der Tablette ohne PEG in Beziehung (Abb. 33), so wird durch 20% PEG in der Tablette eine sehr große Reduzierung erreicht. Dasselbe gilt abgeschwächt auch für Tabletten mit 50% PEG. Die einzige Ausnahme bildet Proband 4. Hier wurde schon nach etwa 3 Minuten eine Neutralisation durch die Tablette mit 50% PEG 4000 erreicht. Erklären lassen sich derartige Abweichungen durch die beschriebene unterschiedliche Ausgangslage, die die Entwicklung von Kohlendioxid aus Natriumhydrogencarbonat mehr oder weniger begünstigt.

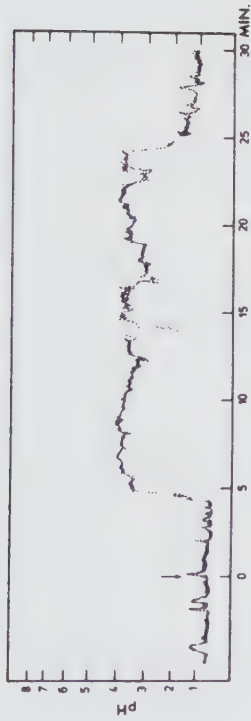


Abb. 33: Endoradiosonden-Versuch
In-vivo-Neutralisationskurve der Magensäure nach Einnahme
einer Tablette aus 500 mg Natriumhydrogencarbonat

Am Rande konnte noch folgende Beobachtung gemacht werden. Nach Beendigung des eigentlichen Versuches wurde bei Proband 3 der auf 55 cm fixierte Faden gelöst, so daß durch die Peristaltik der Speiseröhre und des Magens immer mehr Faden in den Magen gezogen wurde, und die Kapsel den Magen durchwandern konnte. Nach etwa 30 Minuten lassen sich regelmäßige pH-Sprünge erkennen (Abb. 34c B). Nach weiteren 15 Minuten wurde die Kapsel an dem Faden zurückgezogen. Der pH-Wert sank sofort auf pH 2. Die pH-Schwankungen lassen sich durch Säureschübe interpretieren, d.h. Magensäure wird in bestimmten Intervallen aus dem Magen in den Bulbus Duodeni transportiert. Nach PEEMÖLLER (91) sind die steilen Abfälle um 2-3 pH-Einheiten und das etwas langsamere Ansteigen auf pH 6-7 typisch für Säureschübe aus dem Magen in den Darm.

Die in-vivo-Untersuchungen mit der Endoradiosonde sind ein Hilfsmittel, um Aussagen über die in-vivo-Liberation aus Arzneiformen zu machen. Sie sind jedoch nicht dazu geeignet, in-vivo-Resorptionsversuche zu ersetzen. Man kann nur feststellen, ob die Freisetzung eines Arzneistoffes aus einer Arzneiform in-vivo analog zu der in-vitro verläuft, sofern durch den Arzneistoff eine deutliche pH-Änderung bewirkt wird. Man ist hierbei also auf wenige Stoffe, durch die eine deutliche pH-Änderung erreicht werden kann, angewiesen.

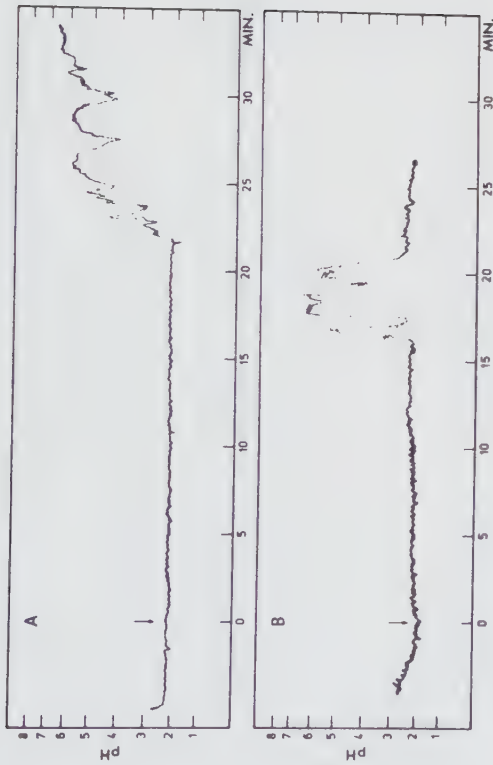


Abb. 34a: Endoradiosonden-Versuch Proband 1
In-vivo-Neutralisationskurven der Magensäure durch
500 mg Natriumhydrogencarbonat
A. 500 mg Natriumhydrogencarbonat sind mit 125 mg PEG 4000
zu einer Tablette verarbeitet
B. 500 mg Natriumhydrogencarbonat sind mit 500 mg PEG 4000
zu einer Tablette verarbeitet

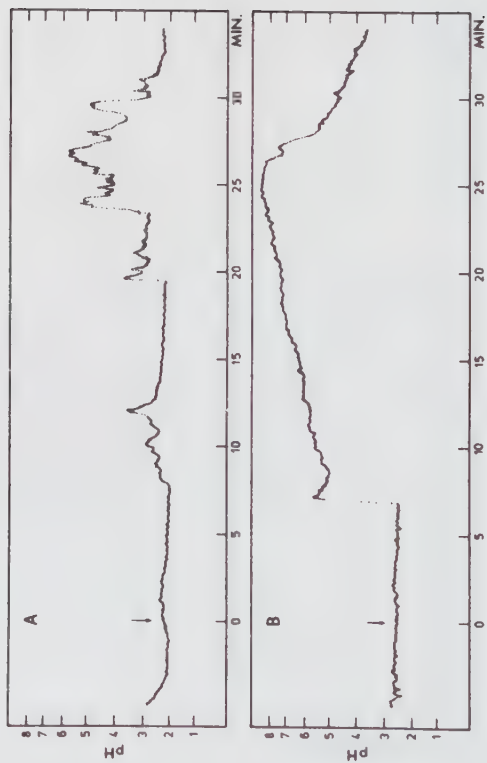


Abb. 34b: Endoradiosonden-Versuch Proband 2

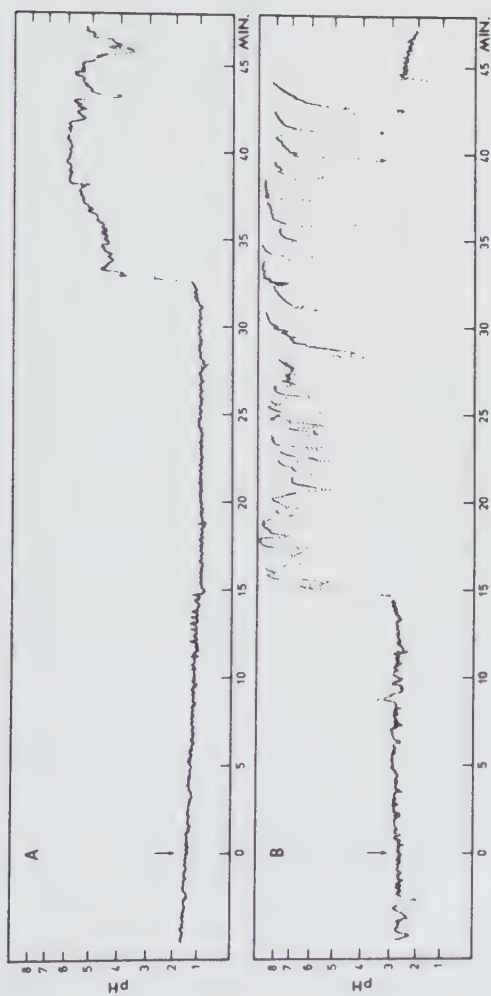


Abb. 34c: Endoradiosonden-Versuch Proband 3

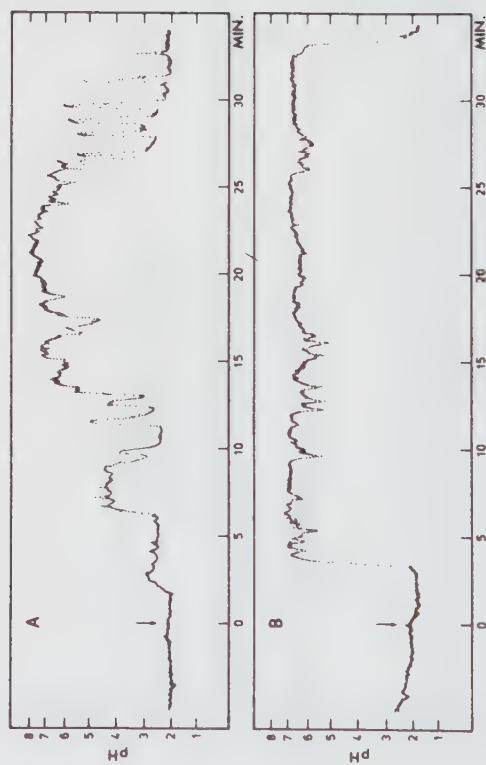


Abb. 34d: Endoradiosonden-Versuch Proband 4

5. Untersuchungen der buccalen Resorption

Die folgenden Untersuchungen sollen Aufschlüsse über das in-vivo-Resorptionsverhalten geben. Hierbei interessiert vor allem die Frage, ob eine Korrelation zu den in-vitro-Ergebnissen vorliegt.

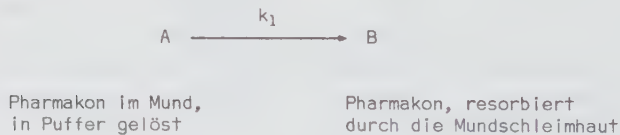
Unter Resorption versteht man den Transport eines Stoffes durch eine Lipoidmembran, wie z.B. die Haut, Schleimhaut, oder das intestinale Epithelium. Dieser Transport kann durch verschiedene Mechanismen erfolgen: passive Diffusion, aktiver Transport, Ionenpaar-Resorption oder Pinocytose. Die meisten Arzneistoffe werden durch passive Diffusion resorbiert.

OVERTON (92) erklärte als erster die relativ höheren Resorptionsquoten von hydrophilen, nicht ionisierten Pharmaka gegenüber ionisierten, hydrophilen Stoffen durch das Vorhandensein einer Lipoidmembran, die für hydrophobe Stoffe besser durchlässig ist. WALTON und LACEY (93,94) machten nach Untersuchungen der Resorption durch die Mundschleimhaut bei Hunden physikalische Kriterien - den Verteilungskoeffizienten und die Lipoidlöslichkeit - für den Mechanismus verantwortlich. Bestimmungen des Verteilungskoeffizienten oder Kenntnisse über die Lipoidlöslichkeit reichen jedoch nicht aus, um verlässliche Aussagen über die Resorption eines Pharmakons zu machen. Daher wurden Modelle entwickelt, bei denen Arzneistoffe aus einem hydrophilen in ein hydrophobes Milieu diffundieren, eventuell durch eine synthetische oder sogar natürliche Lipoidmembran (Sartorius-Lösemodell, Sartorius-Resorptionsmodell, Desaga Resomat I und II (95,96); isolierter Rattendünndarm (21)). Aber auch mit diesen Versuchsanordnungen konnten nicht immer befriedigende in-vitro-/in-vivo-Korrelationen gefunden werden, da sich die "lebende biologische Membran" nicht imitieren läßt.

Die Nachteile synthetischer Membranen konnten durch den von BECKETT und TRIGGS (97) entwickelten Buccaltest ausgeschaltet werden. Sie verwendeten die intakte Mundschleimhaut als biologische Membran. In einer Pufferlösung wird eine definierte Menge Arznei-

stoff gelöst. Nach fünfminütigem Kontakt mit der Mundschleimhaut wird die nicht resorbierte Arzneistoffmenge bestimmt. Durch Variation des pH-Wertes der Pufferlösung kann ein den Verhältnissen im Magen-Darm-Trakt analoges Milieu geschaffen werden. Außerdem kann festgestellt werden, bei welchem pH-Wert der Arzneistoff optimal resorbiert wird. Die Substanzen müssen hierbei allerdings in gelöster Form eingesetzt werden. BECKETT (98) empfiehlt den Buccaltest als Methode, um Erkenntnisse über die Rückresorption von Arzneistoffen oder Metaboliten aus dem Urin durch die Lipoidbarriere der Nierentubuli zu erlangen. Die Rückresorption schwacher Säuren oder Basen ist abhängig von der Konzentration der nichtionisierten Verbindungen und diese wiederum von dem pH-Wert des Urins und dem pK_s -Wert der Substanzen. Durch Variation des pH-Wertes im Buccaltest sind Voraussagen über die Geschwindigkeit und die pH-Abhängigkeit der Rückresorption möglich.

Nach BECKETT kann man für die Resorptionsvorgänge an der Mundschleimhaut ein einfaches Zwei-Kompartiment-Modell annehmen.



Davon leiten sich folgende den Transport beschreibende Gleichungen ab.

$$-\frac{dA}{dt} = k_1 \cdot \frac{RA}{V} \qquad \frac{dB}{dt} = k_1 \cdot \frac{RA}{V}$$

A; B = Gesamtarzneistoffmenge in den entsprechenden Kompartimenten in Prozent

k_1 = Geschwindigkeitskonstante für den Transport nichtionisierter Moleküle

R = Nichtionisierte Arzneistoffmenge zur Zeit t

V = Volumen der Pufferlösung zur Zeit t

Dieses Modell stimmt nur unter der Annahme, daß der Übertritt von einem Kompartiment in das andere irreversibel ist. Im Organismus trifft das selten zu, kann aber z.B. bei der Rückresorption aus dem Harn durch Gaben von Ammoniumchlorid oder Natriumhydrogencarbonat erreicht werden. Hierdurch wird ein Ansäuern bzw. Alkalisieren des Harns bewirkt. Obwohl diese Methode wesentliche Vorteile gegenüber den in-vitro-Modellen hat, lassen sich die Ergebnisse nicht in jedem Fall auf die Resorption im Magen-Darm-Trakt übertragen. TARASZKA (99) berichtete über eine gute Resorption von Clindamycin im Magen-Darm-Kanal. Eine buccale Resorption konnte er jedoch nicht nachweisen.

Mit dieser Methode wurde das buccale Resorptionsverhalten von Phenobarbital, Sulfathiazol und Phthalylsulfathiazol getestet. Da PEG auch als Hilfsstoff für Lutschtabletten verwendet wird, ist es von Interesse, diesen Stoff in die Versuche miteinzubeziehen und eine eventuelle Beeinflussung durch PEG zu untersuchen.

5.1. Resorptionsuntersuchungen von Phenobarbital und Phenobarbital/PEG-Komplex

Von der Arbeitsgruppe SINGH (21) wurden Resorptionsuntersuchungen von Phenobarbital und Phenobarbital/PEG 4000-Komplex am isolierten Rattendünndarm durchgeführt. Die Autoren fanden bei Phenobarbital eine beschleunigte Resorption im Vergleich zum Phenobarbital/PEG-Komplex.

Die Überprüfung der Anwendbarkeit des Buccaltestes auf Resorptionsuntersuchungen mit PEG 4000 erfolgte mit Phenobarbital und dem Phenobarbital/PEG 4000-Komplex. An den Versuchen nahmen vier Probanden teil. Die Resorption wurde bei pH 5.3 und pH 6.5 bestimmt. Bei pH 5.3 war die buccale Resorption sehr schlecht (Tab. 4). Die Resorptionsquoten von Phenobarbital und Phenobarbital/PEG-Komplex waren fast gleich. Eine Korrelation zu den Ergebnissen von SINGH und Mitarbeitern (21) konnte hier nicht gefunden werden, obwohl die Resorptionsuntersuchungen am isolierten Rattendünndarm ebenfalls bei

pH 5.3 durchgeführt wurden. Durch den für den Buccalraum unphysiologischen pH-Wert von 5.3 nahm die Speichelsekretion deutlich zu. Nach Beendigung des Versuches wurden je nach Proband 3-6 ml Untersuchungslösung mehr erhalten als für den Test eingesetzt worden waren. Möglicherweise ist das ein Grund für die geringe Resorption. Um diesen Faktor auszuschalten, wurden die Untersuchungen auch bei pH 6.5 durchgeführt. In Abbildung 35 sind die resorbierten Pharmakomengen in Prozent dargestellt. Die Resorptionsquoten waren insgesamt höher als bei pH 5.3. Die resorbierte Menge Arzneistoff war aus einer Phenobarbitallösung etwa doppelt so groß wie aus einer Phenobarbital/PEG 4000-Komplexlösung. Hier wurde also eine Korrelation zu den Ergebnissen von SINGH und Mitarbeitern(21) erreicht.

Inwieweit die mit dem pH-Wert beim Buccaltest unterschiedlichen Resorptionsverhältnisse des Phenobarbitals und des Phenobarbital/PEG-Komplexes auch mit den Verhältnissen während der Darmpassage

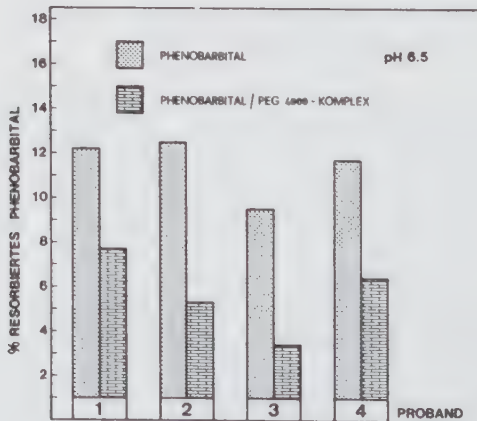


Abb. 35: Buccale Resorption von Phenobarbital und Phenobarbital/PEG 4000-Komplex bei pH 6.5

gleichzusetzen sind, kann natürlich aus den vorliegenden Untersuchungen nicht abgeleitet werden. Es wäre durch weitere Versuche zu klären, ob in den oberen Dünndarmabschnitten (pH 5-6) noch keine Unterschiede in der Resorption bestehen, diese vielmehr erst in den mittleren und unteren Darmbereichen (pH>6) auftreten.

5.2. Untersuchungen von Sulfathiazol und Sulfathiazol + PEG 4000

Die Untersuchungen der buccalen Resorption von Sulfathiazol erfolgten zwischen pH 5.0 und pH 9.0. Die nicht resorbierten Arzneistoffmengen sind in Tabelle 4 angegeben. Abbildung 36 zeigt den resorbierten Sulfathiazolanteil.

Nach der Henderson-Hasselbach-Gleichung wurden mit Hilfe der Dissoziationskonstanten des Arzneistoffes ($pK_{S1} = 2.4$; $pK_{S2} = 7.12$ (100)) die Ionisationskurven konstruiert (101). Danach sollte das Resorptionsmaximum bei pH 4.5-5.5 erwartet werden, da hier die geringste Ionisation vorliegt (Abb. 37).

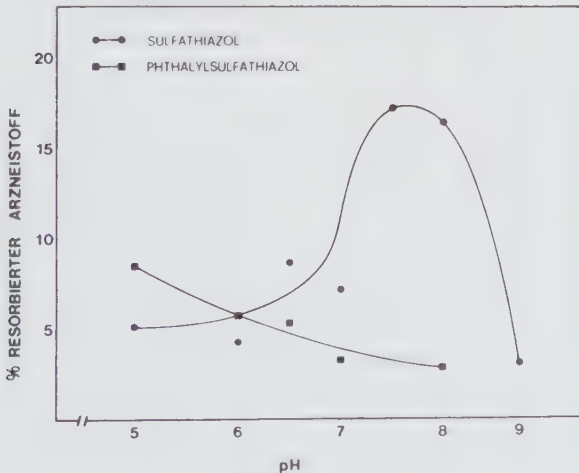


Abb. 36: Buccale Resorption von Sulfathiazol und Phthalylsulfathiazol bei verschiedenen pH-Werten

Da eine maximale Resorption im Buccaltest aber zwischen pH 7.0 und pH 8.0 gefunden wurde, müssen noch andere Gründe dafür ausschlaggebend sein. Bei pH 7.5 sind 60%-70% des Arzneistoffes dissoziiert.

RIEDER (102) hat eine Reihe von Sulfonamiden auf ihre Lipoidlöslichkeit untersucht. Er bestimmte den prozentualen Anteil Arzneistoff, der aus einer wäßrigen in eine lipoide Phase diffundierte. Für Sulfathiazol wurden für die Medien Wasser/Äthylenchlorid 15%, für Wasser/Äthylendichlorid 10.4% gefunden. Der Wert der maximalen Resorption im Buccaltest war 17.3%. Ein weiterer entscheidender Faktor für die Resorption von Sulfonamiden ist die Bindungsfähigkeit an Proteine. RIEDER (102) fand einen Zusammenhang zwischen der Lipoidlöslichkeit von Sulfonamiden und deren Proteinbindungsfähigkeit. Endgültig aufklären konnte er den Mechanismus nicht. Er nahm an, daß am N_1 eine Proteinanlagerung stattfindet.

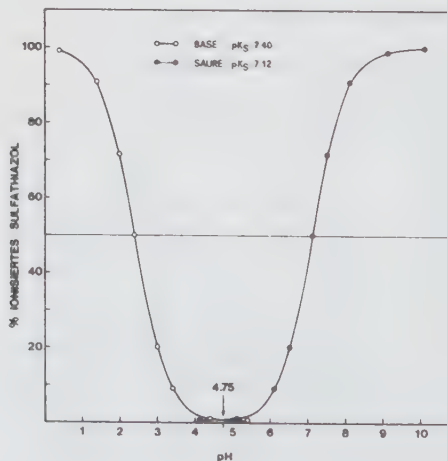


Abb. 37: Ionisationskurve von Sulfathiazol, konstruiert nach theoretischen Grundlagen (101)

NICHTRESORBIERTE MENGE ARZNEISTOFF IN %						
ARZNEISTOFF	pH	PROBAND				$\bar{M} \pm s$
		1	2	3	4	
PHENOBAR-BITAL	5.3	96.8	97.6	97.8	98.3	97.6 $\pm$ 0.6
	6.5	87.8	87.5	90.5	88.3	88.5 $\pm$ 1.4
PHENOBARB./PEG-KOMPLEX	5.3	97.6	96.4	97.8	96.7	97.1 $\pm$ 0.7
	6.5	92.3	94.7	96.6	93.6	94.3 $\pm$ 1.8
SULFA-THIAZOL	5.0	94.0	95.0	95.6	95.0	94.9 $\pm$ 0.6
	6.0	95.7	97.2	95.1	95.0	95.8 $\pm$ 1.0
	6.5	94.6	90.4	90.4	90.3	91.4 $\pm$ 2.1
	7.0	95.3	90.3	93.2	92.7	92.9 $\pm$ 2.1
	7.5	82.8	83.2	83.7	81.4	82.8 $\pm$ 1.0
	8.0	84.7	84.0	83.4	82.5	83.6 $\pm$ 0.9
	9.0		96.7	97.4	96.9	97.0 $\pm$ 0.4
SULFATHIA-ZOL + PEG	5.0	93.8	96.1	94.2	91.6	93.9 $\pm$ 1.8
	6.5	93.6	90.6	89.5	89.9	90.9 $\pm$ 1.9
	7.5	83.7	81.1	83.5	83.1	82.9 $\pm$ 1.2
	9.0		92.2	97.5	93.2	94.3 $\pm$ 2.8
PHTHALYLSUL-FATHIAZOL	5.0	91.2		90.1	93.3	91.5 $\pm$ 1.6
	6.0	92.0	95.8	94.6	94.6	94.3 $\pm$ 1.6
	6.5	91.4	93.7	96.2	97.3	94.7 $\pm$ 2.6
	7.0	95.1		97.6	97.8	96.8 $\pm$ 1.5
	8.0	95.4	97.9	98.1	97.4	97.2 $\pm$ 1.2

Tab. 4: Buccaltest

Nichtresorbierte Menge Arzneistoff in pH-Abhängigkeit

Die Höhe der Proteinbindung ist direkt proportional der Lipoidlöslichkeit. Bei pH 7.5 beträgt die Proteinbindung 75%-85%. Nach RIEDER (102) hat ein Sulfonamid seine größte Lipoidlöslichkeit bei 50%-iger Dissoziation. So könnte sich das Resorptionsmaximum im Buccaltest erklären lassen.

Eine Beeinflussung der Resorption durch PEG 4000 konnte nicht nachgewiesen werden (Tab. 4).

5.3. Untersuchungen von Phthalylsulfathiazol

Die Resorptionsuntersuchungen des Phthalylsulfathiazols wurden bei pH-Werten zwischen 5.0 und 8.0 durchgeführt. Tabelle 4 gibt die Werte der nicht resorbierten Arzneistoffmengen an. In Abbildung 36 wird der resorbierte Anteil Phthalylsulfathiazol graphisch dargestellt. Zwischen dem Resorptionswert bei pH 5.0 und bei pH 8.0 konnte nach dem Student t-Test Signifikanz festgestellt werden. In Anbetracht der geringen Anzahl Daten wurde auf eine Berechnung der Signifikanz der anderen Werte verzichtet. Als Tendenz kann hier beobachtet werden, daß mit steigendem pH-Wert die Resorptionsquote abnimmt. Da die Resorptionsquoten sich in dem sehr niedrigen Bereich von 2.8% bei pH 8.0 bis 8.5% bei pH 5.0 bewegen, sollte diese Interpretation mit der notwendigen Skepsis betrachtet werden.

Erwähnungswert erscheint noch eine Beobachtung am Rande. Die Resorptionswerte eines Probanden waren immer um etwa 8%-10% höher als die Werte aller anderen Probanden. Es stellte sich heraus, daß dieser Proband eine chronische Tonsillitis hatte und daher eine erhöhte buccale Resorption. Die Werte wurden eliminiert.

6. Bestimmung des Serumspiegels und der Harnexkretion nach peroraler Applikation von Sulfathiazol-Tabletten beim Menschen

Die im in-vitro-Test für Sulfathiazol-Tabletten nach verschiedenen Methoden gefundenen Ergebnisse für die Arzneistoffliberation sollen auf ihre Korrelation zum in-vivo-Verhalten durch Bestimmung der Serumkonzentration und der Harnexkretion überprüft werden. An den Versuchen nahmen vier Probanden, die jeweils zwei Sulfathiazol-Tabletten der Rezepturen 4A, 4B und 4C (pro Versuchsperson 500 mg Sulfathiazol) einnahmen, im "crossing over test" teil.

Die im experimentellen Teil (Tab. 7, Seite 103) angegebenen Werte der Serumspegelkurven zeigen, daß die Resorption von Sulfathiazol bei den beiden PEG 4000 enthaltenden Rezepturen gegenüber den Tabletten ohne PEG verbessert war (Abb. 38). Für die Formulierungen 4A (0% PEG 4000) und 4B (20% PEG 4000) wurden zwischen 20 und 90 Minuten signifikant unterschiedliche Serumspegel gefunden ($p < 0.01$; 20 Minuten $p < 0.05$). Das gleiche gilt mit geringen Einschränkungen (20 und 60 Minuten sind nicht signifikant unterschiedlich) für die Formulierungen 4A (0% PEG 4000) und 4C (50% PEG 4000). Zwischen den Formulierungen 4B und 4C konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Tab. 7, Seite 103).

Diese Aussagen lassen sich durch die Resorptionskonstanten belegen (Tab. 5). Sie wurden aus den Serumspegelwerten der Einzelprobanden nach halblogarithmischer Darstellung mit dem "Abschälverfahren" ("feathering") ermittelt.

Die halblogarithmische Darstellung der abnehmenden Serumspegelwerte und das Auftragen von $\log (U_{\infty} - U)$ gegen die Zeit ergaben Geraden. Die so charakterisierte Elimination folgt also einer Reaktion erster Ordnung. Die Eliminationskonstanten wurden aus beiden Darstellungen für die einzelnen Probanden und für jede der drei Formulierungen bestimmt (Tab. 5). Vergleicht man die Konstanten nach dem Student t-Test miteinander, so erhält man keine signifikanten Unterschiede.

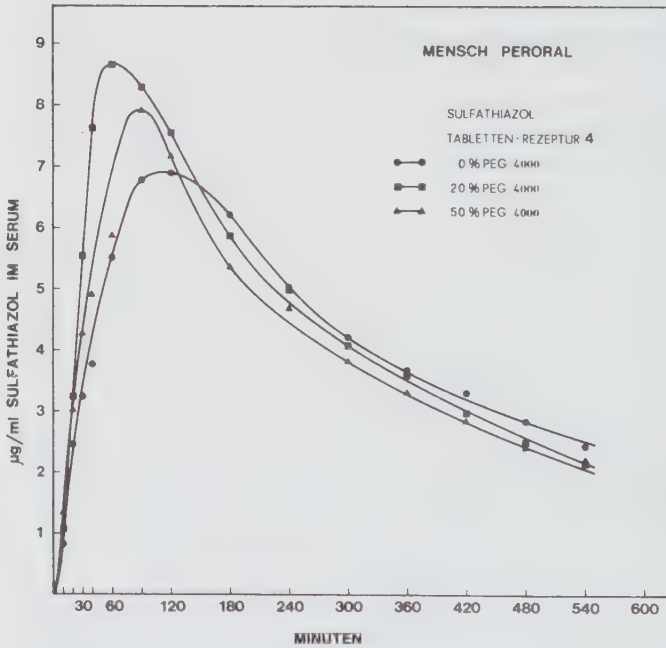


Abb. 38: Serumspiegelkurven von Sulfathiazol nach peroraler Applikation von Tabletten
Mittelwert von 4 Probanden

Abbildung 39 zeigt die kumulative Harnausscheidung von Gesamt-Sulfathiazol nach Einnahme von Tabletten der Rezepturen 4A, 4B und 4C. Die Ausscheidungskurven sind einander sehr ähnlich. Die statistische Untersuchung zeigt, daß die durch die Sulfathiazol-Tablette mit 20% PEG 4000 bewirkte Beschleunigung im Vergleich zu der Tablette mit 0% PEG 4000 lediglich bis zur dritten Stunde signifikant ist. Alle anderen Werte sind nicht signifikant unterschiedlich (Tab. 8, Seite 106).

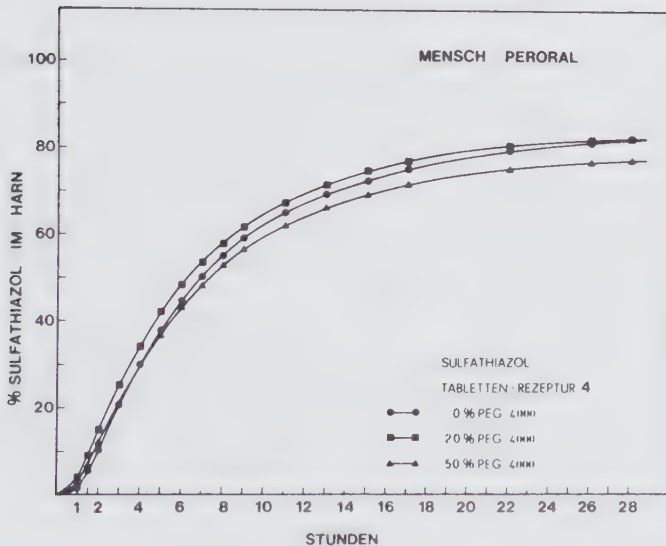


Abb. 39: Harnexkretionskurven von Gesamtsulfathiazol nach peroraler Applikation von Tabletten
Mittelwert von 4 Probanden

Die Bioverfügbarkeit wurde sowohl aus den Serumspiegelwerten als auch aus den Harnexkretionswerten bestimmt. Die Fläche unter der Serumspiegelkurve, die nach Einnahme der Formulierung 4A (0% PEG) erhalten wurde, bzw. die kumulative Harnausscheidung von Gesamt-Sulfathiazol aus dieser Tablette wurde gleich 100% gesetzt und als Standard herangezogen. Sowohl aus den Serumspiegelwerten als auch aus den Werten der Harnausscheidung läßt sich kein statistisch zu sichernder Unterschied in der Bioverfügbarkeit zwischen den drei Formulierungen feststellen. Wird unter Bioverfügbarkeit die Geschwindigkeit *und* Menge verstanden, mit der ein Arzneistoff im Blutkompartiment auftritt, dann ist Sulfathiazol aus den beiden PEG enthaltenden Zubereitungen besser verfügbar (103).

Für eine exakte Berechnung der Bioverfügbarkeit soll die Konzentrations-Zeit-Kurve bei Beendigung des Versuches die Abszisse wieder erreichen. Wenn dies - wie in dem hier beschriebenen Versuch - aus meßtechnischen Gründen nicht möglich ist, kann man für die Berechnung der Fläche bei Kenntnis der Eliminationskonstanten gegen Null der Ordinate interpolieren (103). Das Verfahren kann nur unter der Annahme angewandt werden, daß die Resorption in dem zu interpolierenden Bereich abgeschlossen ist.

Die Ergebnisse lassen - unter Berücksichtigung der geringen Probandenzahl - folgende Schlüsse zu. Ein Zusatz von PEG 4000 zu Sulfathiazol-Tabletten bewirkt eine Beschleunigung der Resorptionsgeschwindigkeit. Dieser Effekt scheint mit steigender PEG-Konzentration wieder abzunehmen. Eine größere Probandenzahl sollte zu Untersuchungen herangezogen werden, um zu zeigen, daß dieser Einfluß nicht zufällig, sondern statistisch abzusichern ist.

Die Elimination und die insgesamt resorbierte Arzneistoffmenge wird durch PEG 4000-Zusatz nicht beeinflusst.

REZEPTUR	PROBAND				$\bar{M} \pm s$
	1	2	3	4	
	RESORPTIONSKONSTANTEN $[h^{-1}]$ (SERUM)				
4A	1.601	1.719	1.738	2.091	1.787 ± 0.211
4B	2.303	2.311	1.966	1.961	2.135 ± 0.198
4C	1.948	2.258	2.359	1.940	2.126 ± 0.214
	ELIMINATIONS-KONSTANTEN $[h^{-1}]$ (SERUM)				
4A	0.180	0.148	0.188	0.131	0.162 ± 0.027
4B	0.158	0.155	0.198	0.163	0.169 ± 0.017
4C	0.175	0.139	0.189	0.167	0.168 ± 0.021
	ELIMINATIONS-KONSTANTEN $[h^{-1}]$ (HARN)				
4A	0.143	0.150	0.183	0.142	0.155 ± 0.019
4B	0.158	0.166	0.235	0.137	0.174 ± 0.042
4C	0.155	0.176	0.166	0.136	0.158 ± 0.017
	BIOVERFÜGBARKEIT IN % (SERUM)				
4A	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
4B	107.9	103.2	111.7	110.0	108.2 ± 3.680
4C	100.9	105.6	106.1	99.8	103.1 ± 3.210
	BIOVERFÜGBARKEIT IN % (HARN)				
4A	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
4B	97.1	101.1	97.6	105.6	100.4 ± 3.930
4C	93.6	98.6	96.6	88.4	94.3 ± 4.440
	BIOLOGISCHE HALBWERTSZEIT $[h]$ (HARN)				
4A	4.85	4.62	3.79	4.88	4.54 ± 0.51
4B	4.39	4.17	2.95	5.06	4.14 ± 0.88
4C	4.47	3.94	4.17	5.10	4.42 ± 0.50

Tab. 5: Pharmakokinetische Daten berechnet aus Serumspiegel- und Harnexkretionswerten nach peroraler Applikation von Sulfathiazol-Tabletten beim Menschen (Rezeptur 4)

6.1. In-vitro-/in-vivo-Korrelation

Im Rahmen der Qualitätskontrolle von Arzneimitteln ist die Frage von Bedeutung, inwieweit zwischen den Ergebnissen aus in-vitro- und in-vivo-Untersuchungen eine Korrelation vorhanden ist. Erst wenn solche Beziehungen nachgewiesen worden sind, können aus den Resultaten der im allgemeinen mit weniger Aufwand durchzuführenden in-vitro-Untersuchungen Aussagen über das in-vivo-Verhalten gemacht werden.

Vergleicht man die Ergebnisse der hier durchgeführten in-vivo-Untersuchungen mit denen der in-vitro-Versuche, so läßt sich keine Korrelation feststellen.

Wird die Liberation aus den Tabletten mit Methoden untersucht, bei denen das Lösungsmittel in gleichmäßiger, relativ langsamer Bewegung gehalten wird (Bechermethode nach LEVY oder Durchflußmethode), so ist die Reduzierung der Auflösungsgeschwindigkeit durch einen 20%-igen Zusatz von PEG 4000 größer als durch einen 50%-igen Zusatz. Diese Unterschiede sind nach der Methode der "rotierenden Flaschen" nicht feststellbar, obwohl auch hier insgesamt eine Verminderung der Arzneistofffreisetzung nach Zusatz von PEG 4000 auftritt.

In den in-vivo-Untersuchungen war jeweils nach PEG-Zusatz eine beschleunigte Sulfonamidfreisetzung festzustellen.

7. Bestimmung des Blutspiegels von ^{35}S -Sulfathiazol nach peroraler, intraperitonealer und intravenöser Applikation bei Ratten

Die in Kapitel 6 beschriebenen in-vivo-Ergebnisse lassen vermuten, daß PEG 4000 die Resorption von Sulfathiazol positiv beeinflussen kann. Die Untersuchungen waren mit relativ wenigen Probanden durchgeführt worden, so daß eine weitere Absicherung der Befunde unbedingt erforderlich erschien. Deshalb wurden Blutspiegelwerte bei Ratten nach peroraler, intraperitonealer und intravenöser Applikation von ^{35}S -Sulfathiazol bestimmt. Der Arzneistoff wurde als Lösung

- a. in physiologischer Kochsalzlösung,
- b. in physiologischer Kochsalzlösung mit 5% PEG 4000 und
- c. in physiologischer Kochsalzlösung mit 30% PEG 4000 inschlundiert bzw. injiziert.

Von WHITWORTH und YANTIS (59) sind Untersuchungen der Resorption von Salicylsäure unter PEG 4000-Einfluß durchgeführt worden. Diese Verbindung wurde durch die Hautoberfläche aus PEG 4000 enthaltenden Lösungen schneller resorbiert als aus Wasser. Die Resorption war aus einer 1%-igen PEG-Lösung besser als aus einer 5%-igen PEG-Lösung. Die Autoren geben keine Erklärung für dieses Verhalten. SHAFFER und CRITCHFIELD (58) zeigten in ihren Versuchen, daß PEG 4000 peroral gegeben von Ratten nicht resorbiert wurde.

7.1. Bestimmung des Blutspiegels von ^{35}S -Sulfathiazol nach peroraler Applikation

Die im in-vivo-Versuch bei Menschen gefundenen Ergebnisse nach peroraler Gabe von Sulfathiazol-Tabletten wurden durch den Versuch mit Ratten bestätigt (Abb. 40). Die Einzeldaten dieses Versuches sind im experimentellen Teil angegeben (Tab. 9, Seite 110). Die Resorption des Arzneistoffes wird durch Zusatz von 5% und 30% PEG 4000 signifikant beschleunigt. Der Effekt ist durch die 5%-ige PEG-Lösung

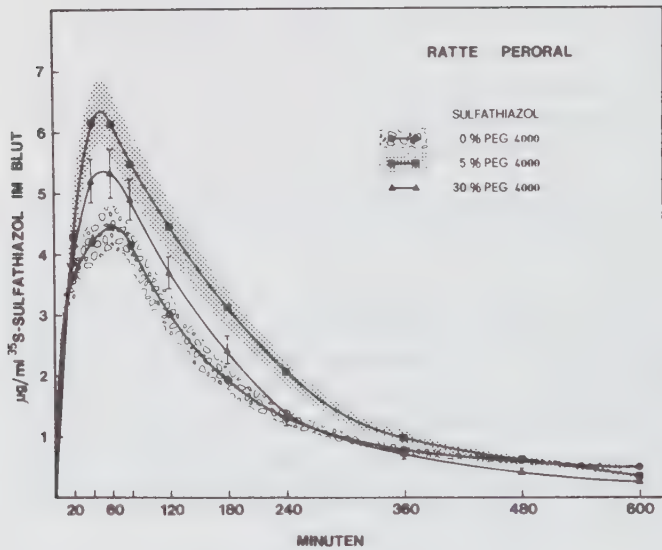


Abb. 40: Blutspiegelkurven von ^{35}S -Sulfathiazol nach peroraler Applikation
Mittelwert von 15 Ratten

deutlicher als durch die 30%-ige PEG-Lösung (Resorptionskonstanten in Tab. 6). Die Elimination wird durch PEG 4000 nicht beeinflusst. Die Konstanten sind nahezu gleich (Tab. 6).

Im Gegensatz zu den in-vivo-Untersuchungen beim Menschen bewirkt die 5%-ige PEG 4000-Lösung eine signifikante Verbesserung der Bioverfügbarkeit, auch hinsichtlich der resorbierten Menge. Die Blutspiegelkurve von Sulfathiazol wird als Standard genommen und die Fläche unter dieser Kurve gleich 100% gesetzt. Die Bioverfügbarkeit beträgt nach Gabe von Sulfathiazol in 5%-iger PEG-Lösung 138% und nach Applikation des Arzneistoffes in 30%-iger PEG-Lösung 109%.

7.2. Bestimmung des Blutspiegels von ^{35}S -Sulfathiazol nach intraperitonealer Applikation

Da die Resorption nach intraperitonealer Applikation anders verlaufen kann als nach peroraler Gabe, wurden Blutspiegelwerte von ^{35}S -Sulfathiazol nach dieser Art der Darreichung bestimmt.

Im Gegensatz zu den Untersuchungen nach peroraler Gabe wird die Resorptionsgeschwindigkeit durch PEG 4000 reduziert (Abb. 41; Tab. 10, Seite 112). Die Reduktion ist konzentrationsabhängig. Durch die 30%-ige PEG-Lösung ist sie größer als durch die 5%-ige PEG-Lösung. Die Eliminationsgeschwindigkeit wird in den Versuchen mit PEG ebenfalls reduziert (Tab. 6; Tab. 11, Seite 114). Auch hier besteht Konzentrationsabhängigkeit.

Die Fläche unter der Blutspiegelkurve von Sulfathiazol mit 0% PEG wird als Standard genommen und mit 100% festgesetzt. Die Bioverfügbarkeit von Sulfathiazol beträgt in 5%-iger PEG-Lösung 124%, in 30%-iger PEG-Lösung 144%.

Nach diesen Ergebnissen liegt ein - wenn auch schwach ausgeprägter - Depoteffekt vor, der eventuell durch eine erhöhte Viskosität der applizierten Lösung hervorgerufen worden sein kann.

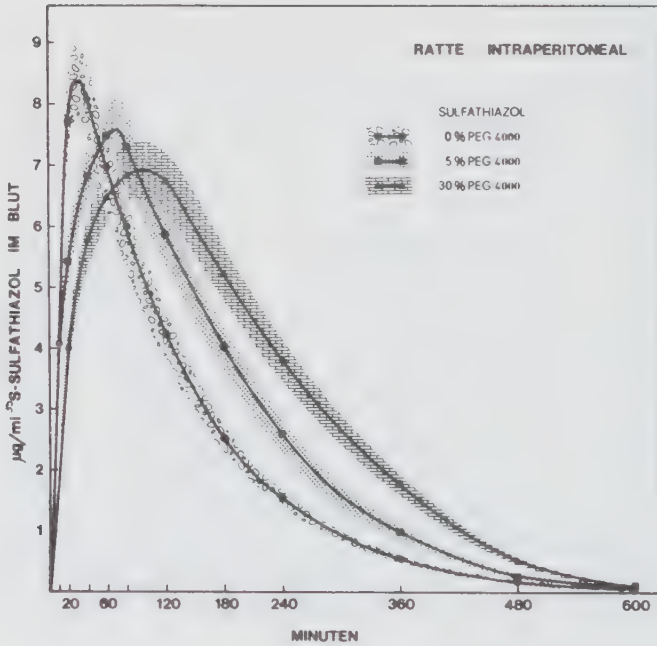


Abb. 41: Blutspiegelkurven von ^{35}S -Sulfathiazol nach intraperitonealer Applikation
Mittelwert von 15 Ratten

7.3. Bestimmung des Blutspiegels von ^{35}S -Sulfathiazol nach intravenöser Applikation

Die intravenöse Applikation erfolgte, um festzustellen, ob PEG einen Einfluß auf die Elimination ausübt. ^{35}S -Sulfathiazol in physiologischer Kochsalzlösung wurde

- a. ohne PEG 4000 und
- b. mit 30% PEG 4000 in die Schwanzvene der Ratten injiziert.

Durch 30%-igen PEG-Zusatz wird die Elimination leicht beschleunigt. Die beiden Kurven sind zwischen 80 Minuten und 360 Minuten signifikant unterschiedlich (Abb. 42; Tab. 12, Seite 115). Die Eliminationskonstanten unterscheiden sich jedoch nicht signifikant.

7.4. Diskussion der Ergebnisse

Die Resorptionsgeschwindigkeit von Sulfathiazol wurde in den beschriebenen Versuchen in Gegenwart von PEG 4000 nach peroraler Applikation beschleunigt, nach intraperitonealer Injektion reduziert. Im ersten Fall wird durch 30% PEG eine geringere Beschleunigung bewirkt als durch 5% PEG. Im zweiten Fall ist die Verminderung durch 5% PEG geringer als durch 30% PEG.

Die Eliminationsgeschwindigkeit von Sulfathiazol wird durch PEG nach peroraler Gabe nicht beeinflußt. PEG 4000 intraperitoneal gegeben bewirkt eine Reduzierung der Eliminationsgeschwindigkeit. Intravenös injiziert hat PEG 4000 eine wenn auch nicht signifikante Beschleunigung der Elimination von Sulfathiazol zur Folge.

Die Bioverfügbarkeit von Sulfathiazol - gemessen an der insgesamt resorbierten Menge - nach peroraler Gabe wird durch 5% PEG 4000 verbessert; der leichte Anstieg durch 30% PEG 4000 kann nicht als gesichert angesehen werden. Nach intraperitonealer Applikation steigt die Bioverfügbarkeit, trotz verminderter Resorptionsgeschwindigkeit von Sulfathiazol, proportional der Konzentration von PEG 4000 an.

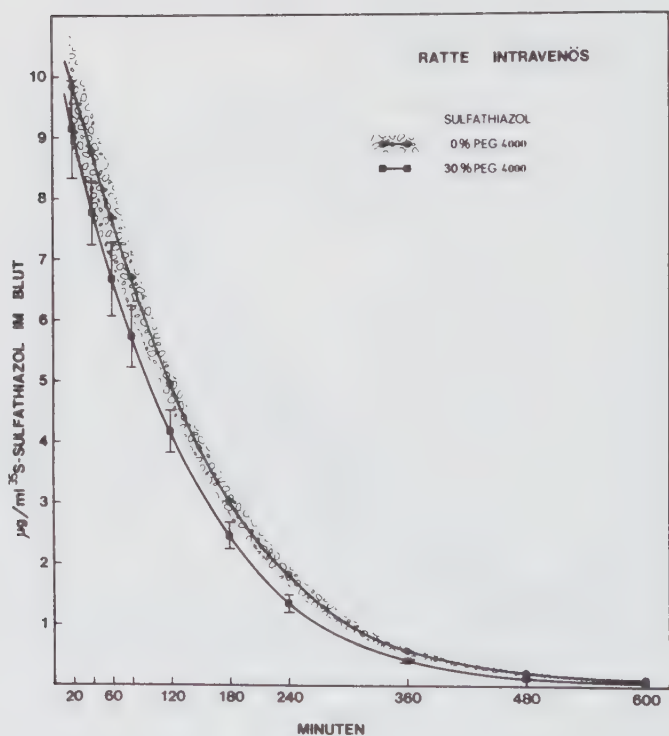


Abb. 42: Blutspiegelkurven von ^{35}S -Sulfathiazol nach intravenöser Applikation
Mittelwert von 15 Ratten

APPLIKATION	0% PEG 4000	5% PEG 4000	30% PEG 4000
	RESORPTIONSKONSTANTEN [h ⁻¹]		
PERORAL	2.472	2.914	2.657
INTRAPERITONEAL	3.589	2.200	1.174
	ELIMINATIONSKONSTANTEN [h ⁻¹]		
PERORAL	0.402	0.397	0.426
INTRAPERITONEAL	0.521	0.427	0.357
INTRAVENÖS	0.461		0.526
	BIOVERFUGBARKEIT IN %		
PERORAL	100	138	109
INTRAPERITONEAL	100	124	144
INTRAVENÖS	100		87

Tab. 6: Pharmakokinetische Daten berechnet aus Blutspiegelwerten nach peroraler, intraperitonealer und intravenöser Applikation von ³⁵S-Sulfathiazol-Lösung mit und ohne PEG 4000 bei Ratten

Die Vielschichtigkeit der Ergebnisse bereitet bei der Interpretation Schwierigkeiten. Wahrscheinlich übt PEG 4000 einen Einfluß auf die Zellmembran aus. Dieser Effekt kann aber erst geklärt werden, wenn weitere Daten vorliegen. So könnte z.B. durch morphologische Untersuchungen mit Hilfe der Elektronenmikroskopie und der Autoradiographie der Ort der Resorption im Organismus lokalisiert werden. Daneben kann durch radioaktiv markiertes PEG dessen Verbleib im Organismus verfolgt werden. Untersuchungen dieser Art sind nur an Tieren durchführbar. Die Ratte bietet sich nach den vorliegenden Ergebnissen dafür an, da die Resorptionsvorgänge dem Menschen sehr ähnlich scheinen.

8. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden biopharmazeutische Aspekte der Löslichkeit und der Auflösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen, der in-vitro-Liberation aus Arzneiformen und der Resorption, Elimination und Bioverfügbarkeit untersucht. Hierbei wurde insbesondere der Einfluß von PEG berücksichtigt.

Es konnte gezeigt werden, daß

- a. die Lösungsvermittlung durch PEG 4000 bei Rutin, Phthalylsulfathiazol und Sulfathiazol der Löslichkeit proportional ist,
- b. die Lösungsvermittlung gegenüber Phthalylsulfathiazol und Sulfathiazol durch PEG mit steigendem Molekulargewicht zunimmt und gegenüber Chloramphenicol nicht beeinflußt wird und
- c. die Lösungsvermittlung mit steigender Konzentration an PEG 300, PEG 1500, PEG 4000 und PEG 6000 zunimmt.

Die in-vitro-Auflösungsgeschwindigkeit von Sulfathiazol als Modellschubstanz wurde aus Lösungen mit Tween 80, PEG 4000 und Nahrungsmittelbestandteilen untersucht. Zusätze von Tween 80 und PEG 4000 beschleunigen die Auflösungsgeschwindigkeit. Die Kohlenhydrate Glucose und Saccharose bewirken eine Reduzierung, während durch Pektin eine geringe Beschleunigung erreicht wird. Glycin und Gelatine reduzieren die Auflösungsgeschwindigkeit. Ein Einfluß der Liberation aus Hartgelatinekapselfn konnte nicht nachgewiesen werden. Die durch Nahrungsmittelzusatz bedingte Reduzierung der Auflösungsgeschwindigkeit von Sulfathiazol wird auf eine Erhöhung der Viskosität zurückgeführt. Hydrotrope Eigenschaften anderer in der Lösung vorliegender Verbindungen können den negativen Viskositätseffekt wieder ausgleichen.

Eingehender wurde die Beeinflussung der Arzneistofffreisetzung aus Tabletten durch PEG-Zusätze untersucht. Tablettenzusammensetzung und in-vitro-Untersuchungsverfahren wurden variiert. Als Arzneistoffe wurden Sulfathiazol und Barbitat-Natrium verwendet.

Die Auflösungsgeschwindigkeit beider Verbindungen wird durch Zusatz von 5%-50% PEG 4000 zu der Tablettenrezeptur reduziert. Sie erreicht bei einem Gehalt von etwa 20% PEG 4000 ein Minimum und steigt mit höheren PEG-Konzentrationen wieder an. Das Ausmaß der Verminderung wird durch die herangezogene Untersuchungsmethode bedingt. Wählt man das Verfahren der "rotierenden Flaschen", so macht sich der Einfluß durch PEG 4000 kaum bemerkbar.

Um die in-vitro erhaltenen Ergebnisse in-vivo zu bestätigen wurden zunächst Natriumhydrogencarbonat-Tabletten mit unterschiedlichem Anteil an PEG 4000 hergestellt und die Liberation des Arzneistoffes im Magen durch pH-Messungen mittels der Endoradiosonde bestimmt. Die in-vitro-Ergebnisse wurden bestätigt.

Mit dem Buccaltest nach BECKETT wurde der Einfluß von PEG 4000 auf die Resorption von Phenobarbital, Sulfathiazol und Phthalylsulfathiazol untersucht. Phenobarbital aus dem Phenobarbital/PEG 4000-Komplex wird schlechter resorbiert als freies Phenobarbital. Die Resorption von Sulfathiazol und Phthalylsulfathiazol wird durch PEG nicht beeinflusst.

Der Buccaltest kann nur Modell für die Resorptionsvorgänge im Gastro-Intestinal-Trakt sein. Sulfathiazol-Tabletten mit unterschiedlichem Gehalt an PEG 4000 wurden in-vivo durch Bestimmung des Serumspiegels und der Harnexkretion untersucht. Hier wurde eine Verbesserung der Resorption von Sulfathiazol festgestellt, wobei der Effekt durch 20% PEG 4000 stärker war als durch 50% PEG 4000. Die Bioverfügbarkeit - bezogen auf die insgesamt resorbierte Menge - wurde nicht signifikant verändert. Die Eliminationsgeschwindigkeit blieb unverändert. Zwischen den in-vitro- und in-vivo-Ergebnissen besteht also keine Korrelation. Die nach der Bechermethode und der Durchflußmethode gefundene Reduzierung der Auflösungsgeschwindigkeit konnte durch die Methode der "rotierenden Flaschen" weitgehend verhindert werden, eine Beschleunigung der Auflösungsgeschwindigkeit konnte in-vitro nicht erreicht werden.

Durch Untersuchungen an Ratten nach peroraler, intraperitonealer und intravenöser Applikation sollte festgestellt werden, ob eine Übereinstimmung mit den beim Menschen erhaltenen Ergebnissen vorliegt. ^{35}S -Sulfathiazol wurde in Lösung ohne PEG, mit 5% PEG 4000 und mit 30% PEG 4000 inschlundiert. 5% PEG 4000 verbessern die Resorption mehr als 30% PEG 4000. Elimination und Bioverfügbarkeit wurden nicht signifikant beeinflusst. Die Daten entsprechen den Ergebnissen des Versuches beim Menschen.

Nach intraperitonealer Applikation wurden die Resorptions- und Eliminationsgeschwindigkeiten durch 5% PEG 4000 weniger reduziert als durch 30% PEG 4000. Die Bioverfügbarkeit stieg mit der Konzentration an PEG 4000 an.

Durch intravenöse Applikation wurde der Einfluß von 30% PEG 4000 auf die Eliminationsgeschwindigkeit untersucht. Sie wurde nicht signifikant beschleunigt.

III. EXPERIMENTELLER TEIL

ALLGEMEINE ANGABEN

Die verwendeten Arzneistoffe und Hilfsstoffe entsprechen den Anforderungen des Deutschen Arzneibuches, 7. Ausgabe 1968. Die Polyäthylenglykole wurden dankenswerterweise von der Fa. Hoechst AG zur Verfügung gestellt. Für Sulfathiazol und Phthalylsulfathiazol muß der Fa. Bayer AG dankgesagt werden. Phenobarbital wurde bei der Fa. Bayer AG, Chloramphenicol bei der Fa. Roth und Rutin und Barbita-Natrium bei der Fa. Merck bezogen.

Pufferlösungen

Für die Untersuchungen bei pH 1.0 wurde 0.1 N Salzsäure, für die Versuche bei pH 5.0-7.5 wurde eine Pufferlösung nach Sørensen und für Bestimmungen bei pH 9.5 eine nach Britton-Robinson verwendet (105).

Korngrößenbestimmung

Die Bestimmung wurde mit einer Laborsiebmaschine, Typ Retac 3D, der Fa. Retsch durchgeführt. Die Siebe entsprachen DIN 4188.

Bestimmung der spezifischen Oberfläche

Es wurde nach der Methode der Tieftemperatur-Stickstoff-Adsorption (BET-Methode) gearbeitet.

Gerät: Areameter, Bauart Ströhlein

Bestimmung der Viskosität

Die Viskosität wurde mit der Viskosaage, Typ VW 55 530, der Fa. Haake bestimmt.

UV-Spektren

Sie wurden mit dem registrierenden Spektralphotometer der Fa. Beckman, DK-1A, geschrieben.

Bestimmung der pH-Werte

Die potentiometrische Bestimmung erfolgte mit einem pH-Meter, Typ 531, der Fa. Knick.

Bestimmung der Härte von Tabletten

Die Härte der Tabletten wurde mit dem Bruchfestigkeitstester, Typ TBT, der Fa. Erweka, bestimmt.

Tablettenzerfallszeit

Sie wurde nach den Vorschriften des Deutschen Arzneibuches, 7. Ausgabe 1968 für die Vorprüfung bzw. die Hauptprüfung (Ziffer 87) untersucht.

Hartgelatinekapselfn

Die Kapseln, Größe 0, der Fa. Parke-Davis wurden mit der Kapselfüllmaschine, Typ 10 013, der Fa. Chemical and Pharmaceutical Industry abgefüllt.

Elektronenmikroskopische Aufnahmen

Die Aufnahmen wurden im Max-Volmer-Institut der TU-Berlin gemacht.

Gerät	: Cambridge Mark II
Hochspannung	: 30 kV
Blende	: 100 μ
Belichtungszeit	: 40 Sekunden
Kippwinkel	: 30°

Bestimmung der Bioverfügbarkeit

Die Bestimmung der Flächen unter den Kurven wurde mit dem Integrator, Typ AAG, der Fa. Technicon durchgeführt. Der Gerätefehler betrug bei Dreifachbestimmung $\pm 1\%$.

1. Bestimmung der Sättigungskonzentrationen (23)

100 ml Meßkolben wurden mit 50 ml Untersuchungslösung gefüllt und zum Schütteln an einer Warburg-Apparatur befestigt.

Schüttelfrequenz: 120/Minute

Amplitude : 5.7 cm

Schütteldauer : 15 Stunden

20°C ± 0.5°C : temperaturkonstanter Raum

30°C ± 0.2°C : thermostatisiertes Wasserbad

Arzneistoffe

Phenobarbital	Einwaage 250 mg/50 ml Bestimmungsmethode: titrimetrisch mit 0.1 N Natronlauge, Indikator Bromthymolblau
Chloramphenicol	Einwaage 500 mg/50 ml Bestimmungsmethode: spektralphotometrisch bei 278 nm gegen Wasser, Gerät: Zeiss PMQ II
Rutin	Einwaage 200 mg/50 ml Bestimmungsmethode: spektralphotometrisch bei 255 nm gegen 0.1 N Salzsäure, Gerät: Zeiss PMQ II
Phthalylsulfathiazol	Einwaage 1000 mg/50 ml Bestimmungsmethode: spektralphotometrisch bei 283 nm gegen 0.1 N Salzsäure, Gerät: Zeiss PMQ II
Sulfathiazol	Einwaage 1500 mg/50 ml Bestimmungsmethode: spektralphotometrisch bei 283 nm gegen 0.1 N Salzsäure, Gerät: Zeiss PMQ II

2. Untersuchung der in-vitro-Auflösungsgeschwindigkeit von Sulfathiazol-Pulver bzw. -Granulat

2.1. "dissolution test" nach LEVY und HAYES (72)

Sulfathiazol-Pulver

Einwaage	: 100 mg
Korngröße	: 0.098 mm *
spezifische Oberfläche:	0.248 m ² /g
Untersuchungsgefäß	: Becherglas 600 ml, Durchmesser 9 cm
Rührer	: dreiflügeliger Propellerrührer, 2cm über dem Boden des Untersuchungsgefäßes
Rührgeschwindigkeit	: 60 U/Minute
Temperatur	: 37°C ± 0.2°C

Zur Zeit t_0 wurde Sulfathiazol in die Untersuchungslösung gegeben und der Rührer eingeschaltet. Zu bestimmten Zeiten wurden Proben entnommen und spektralphotometrisch bei 283 nm gegen 0.1 N Salzsäure bestimmt (Gerät: Zeiss PMQ 11).

2.2. "dissolution test" nach der Drehkorbchenmethode (106)

Zu diesen Untersuchungen wurde das nach USP XVIII vorgeschriebene Gerät (Modell Erweka DT) herangezogen.

Sulfathiazol-Granulat	: Einwaage 125 mg
Sulfathiazol/PEG 4000-Granulat:	Einwaage 250 mg (entspricht 125 mg Sulfathiazol)
Pufferlösung	: 250 ml
Umdrehungsgeschwindigkeit	: 50 U/Minute
Temperatur	: 37°C ± 0.2°C

* Die mittlere Korngröße von 0.098 mm entspricht der Siebfraction 0.125 mm/0.071 mm.

Zur Zeit t_0 wurde das Drehkörbchen mit dem Granulat bzw. der Kapsel in die Untersuchungslösung getaucht und in Rotation versetzt. Zu bestimmten Zeiten wurden Proben entnommen und spektralphotometrisch bei 283 nm gegen 0.1 N Salzsäure bestimmt (Gerät: Zeiss PMQ II).

2.3. Herstellung des Granulates

2.3.1. Sulfathiazol-Granulat

Sulfathiazol der mittleren Korngröße 0.098 mm wird mit Wasser granuliert und nach dem Trocknen an der Luft durch Sieb 4 (DIN 4188) gegeben.

2.3.2. Sulfathiazol/PEG 4000-Granulat (1:1)

Sulfathiazol der mittleren Korngröße 0.098 mm wird mit der gleichen Menge PEG 4000 (pulverisiert geliefert von der Fa. Hoechst AG) gemischt und mit Wasser granuliert. Nach dem Trocknen an der Luft wird das Granulat durch Sieb 4 (DIN 4188) gegeben.

3. Untersuchungen der in-vitro-Auflösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen aus Tabletten

3.1. "dissolution test" nach der Durchflußmethode modifiziert nach DIBBERN und WIRBITZKI (79)

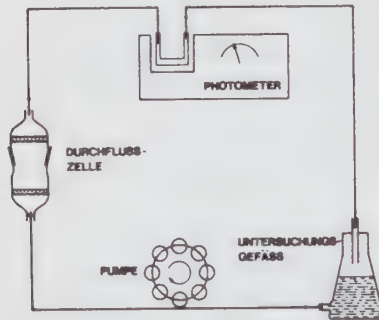


Abb. 43: Schema der Versuchsanordnung

Untersuchungsgefäß	: Erlenmeyerkolben 1000 ml
Pufferlösung	: 800 ml
Durchflußzelle	: Fa. Desaga nach Angaben in der Literatur von DIBBERN und WIRBITZKI (79)
Schlauchpumpe	: Fa. Desaga Nr 132000
Durchflußgeschwindigkeit:	1.7 l/Stunde
Temperatur	: $37^{\circ}\text{C} \pm 0.2^{\circ}\text{C}$
Bestimmung des	
Sulfathiazols	: spektralphotometrisch bei 283 nm gegen 0.1 N Salzsäure, Gerät: Zeiss PMQ IV Quarzdurchflußküvette Fa. Zeiss (1 cm) Schreiber, Modell S linear RE, Fa. Servogor

3.4 Herstellung der Tabletten

Die Pulvermischungen der Rezepturen 1 und 2 (Tab. 2) wurden mit Wasser granuliert. Nach dem Trocknen an der Luft wurden die Granulate durch Sieb 4 (DIN 4188) gegeben. Die Komprimierung erfolgte in einer Tablettenmaschine Typ EK 0 der Fa. Korsch. Für die Untersuchungen wurden Tabletten mit dem in den Rezepturen vorgeschriebenen Gewicht ausgewählt.

Sulfathiazol	: Korngröße 0.098 mm
PEG 4000	: pulverisiert geliefert von der Fa. Hoechst AG
Durchmesser der Tabletten	: 7 mm
Härte der Tabletten	: 3.5 kg- 4.5 kg
Zerfallszeit	: entspricht den Anforderungen des Deutschen Arzneibuches, 7. Ausgabe 1968 in der Hauptprüfung

Die Pulvermischungen der Rezepturen 3, 4 und 5 (Tab. 3) wurden mit Wasser granuliert. Nach dem Trocknen an der Luft wurden die Granulate durch Sieb 4 (DIN 4188) gegeben. Talcum + Magnesiumstearat (9+1) wurden zugemischt. Die Komprimierung erfolgte in einer Tablettenmaschine Typ EK 0 der Fa. Korsch. Für die Untersuchungen wurden Tabletten mit dem in den Rezepturen vorgeschriebenen Gewicht ausgewählt.

Sulfathiazol	: Korngröße 0.098 mm
Barbital-Natrium	: Korngröße 0.163 mm *
PEG 4000	: pulverisiert geliefert von der Fa. Hoechst AG

* Die mittlere Korngröße von 0.163 mm entspricht der Siebfraction 0.200 mm/0.125 mm.

Durchmesser der Tabletten : 16 mm
Härte der Tabletten : 3.5 kg - 4.5 kg
Zerfallszeit : entspricht den Anforderungen des Deutschen Arzneibuches, 7. Ausgabe 1968 in der Hauptprüfung. In der Vorprüfung konnte visuell festgestellt werden, daß bei einem Gehalt von mehr als 5% PEG 4000 die Tabletten nicht mehr zerfielen, sondern kontinuierlich kleiner wurden.

4. Untersuchungen mit der Endoradiosonde

4.1. Versuchspersonen

Proband	1	2	3	4
Gewicht (kg)	68	70	79	71
Geschlecht	♀	♂	♂	♂
Alter (Jahre)	30	28	29	30

4.2. Versuchsanordnung

Gerät : pH-Meßempfänger-System mit Heidelberger Kapsel, Fa. Telefunken

Die Probanden waren nüchtern. Die Untersuchungen wurden im Liegen durchgeführt. Zuerst wurde die geeichte Kapsel geschluckt, und nachdem sich Sender und Empfänger auf den pH-Wert des Magens eingestellt hatten, wurde die Arzneiform eingenommen.

4.3. Herstellung der Natriumhydrogencarbonat-Tabletten

500 mg Natriumhydrogencarbonat wurden

a. ohne Zusätze

b. mit 125 mg PEG 4000

c. mit 500 mg PEG 4000

in einer Tablettenmaschine Typ EK 0 der Fa. Korsch direkt komprimiert. Für die Untersuchungen wurden Tabletten mit dem in den Rezepturen vorgeschriebenen Gewicht ausgewählt.

Durchmesser der Tabletten : 16 mm

Härte der Tabletten : 3.5 kg - 4.5 kg

Zerfallszeit : in 0.1 N Salzsäure zerfielen die Tabletten spontan (CO_2 -Entwicklung)

5. Untersuchungen der buccalen Resorption nach BECKETT und TRIGGS (97)

5.1. Versuchspersonen

Proband	1	2	3	4
Gewicht (kg)	69	86	80	69
Geschlecht	♀	♂	♂	♀
Alter (Jahre)	28	25	29	30

5.2. Versuchsanordnung

a. 20 ml Pufferlösung wurden 5 Minuten im Mund belassen und dann in ein Becherglas gespeit. Mit weiteren 10 ml Puffer wurde sofort danach 10 Sekunden lang nachgespült. Die Lösung wurde ebenfalls in das Becherglas gespeit.

b. Nach 20 Minuten wurde der gleiche Vorgang mit der Arzneistofflösung wiederholt.

Während der Verweildauer im Mund wurden die Lösungen mit der Zunge hin- und herbewegt. Die Zunge soll etwa 60 kreisende Bewegungen pro Minute machen. Das Volumen der gesammelten Lösungen wurde bestimmt.

Arzneistoffe

Phenobarbital	: Einwaage 10.00 mg/20.0 ml
Phenobarbital/PEG 4000-Komplex	: Einwaage 14.55 mg/20.0 ml (entspricht 10.00 mg Phenobarbital)
Sulfathiazol	: Einwaage 10.00 mg/20.0 ml
Phthalylsulfathiazol	: Einwaage 8.00 mg/20.0 ml

5.3. Bestimmung der Arzneistoffe

Als Vergleichslösungen für die spektralphotometrische Bestimmung wurde die unter 5.2.a. beschriebene Lösung verwendet. Sie wurde in der gleichen Weise verdünnt wie die zu bestimmende Arzneistofflösung. Phenobarbital und Phenobarbital/PEG 4000-Komplex wurden bei pH 9.5 (240 nm) und Sulfathiazol und Phthalylsulfathiazol bei pH 1.0 (283 nm) bestimmt (Gerät: Zeiss PMQ II).

5.4. Darstellung des Phenobarbital/PEG 4000-Komplexes

In eine gesättigte Phenobarbital-Lösung wurden 2.0 g PEG 4000 gegeben. Nach 24-stündigem Stehen wurde abzentrifugiert und getrocknet. Das Molverhältnis des Phenobarbital/PEG 4000-Komplexes wurde zu 1: 0.2 bestimmt (21).

Schmelzpunkt von Phenobarbital	: 175-176°C
Schmelzpunkt des Phenobarbital/PEG 4000-Komplexes	: 145-147°C

6. Bestimmung des Serumspiegels und der Harnexkretion von Sulfathiazol-Tabletten beim Menschen

6.1. Versuchspersonen

Proband	1	2	3	4
Gewicht (kg)	69	68	69	67
Geschlecht	♀	♂	♂	♀
Alter (Jahre)	28	29	31	30

6.2. Versuchsanordnung

Die Einnahme von jeweils 2 Tabletten der Rezepturen 4A, 4B und 4C mit einem Sulfathiazol-Gehalt von je 250 mg erfolgte nüchtern. Unmittelbar nach der Einnahme der Tabletten tranken alle Probanden 50 ml Wasser. Die erste Nahrungsaufnahme fand 2 Stunden nach der Applikation statt. In Abständen von jeweils 1 Stunde wurden 50 ml Wasser getrunken.

6.3. Blutentnahme

400 µl Blut wurden aus der Fingerkuppe entnommen. Durch kapillare Wirkung wurde das Blut in Mikropipetten (100 µl) gefüllt. Die Blutentnahme erfolgte anfänglich in Abständen von 10 Minuten, dann in Abständen von 30 Minuten und schließlich in Abständen von 1 Stunde.

6.4. Bestimmung des Sulfathiazols im Serum modifiziert nach BRATTON und MARSHALL (107) und modifiziert nach SEIDEL (108)

Untersuchungsgeräte : Mikrolitersystem der Fa. Eppendorf, bestehend aus Zentrifuge, Rotationsmischer, Mikropipetten und Reaktionsgefäße

Mikropipetten für Blut der Fa. Assistent
Mikroküvetten MT 4U, Fa Zeiss
Spektralphotometer PMQ 11, Fa. Zeiss

6.4.1. Durchführung der Bestimmung

Die Bestimmung von Sulfathiazol erfolgte spektralphotometrisch nach Diazotieren mit Natriumnitrit und Kuppeln mit N-(1-Naphthyl)-äthylendiammoniumchlorid.

400 µl Blut werden in

400 µl Trichloressigsäure (10%-ig) gegeben. Nach kräftigem Schütteln im Rotationsmischer und Zentrifugieren (4 Minuten bei 15 000 U/Minute) wurden vom klaren Überstand Doppelbestimmungen gemacht:

200 µl Zentrifugat werden mit

200 µl 1 N Salzsäure versetzt. Spätestens nach 3 Minuten werden

200 µl 0.1%-ige Natriumnitrit-Lösung dazugegeben. Diese Mischung wird geschüttelt, zentrifugiert und nach 5 Minuten mit

200 µl 0.5%-iger Ammoniumamidosulfonat-Lösung versetzt. 5 Minuten nach Schütteln und Zentrifugieren werden

200 µl 0.1%-ige N-(1-Naphthyl)-äthylendiammoniumchlorid-Lösung hinzugefügt.

Nach 30-minütigem Stehen wird die Extinktion bei 545 nm gegen Wasser bestimmt. Nach der gleichen Methode wurden die Eichgerade und die Leerwerte bestimmt.

6.5. Harnentnahme

Die Urinfraktion vor der Applikation der Tabletten diene als Leerwert. Die Harnentnahme erfolgte anfänglich in Abständen von einer halben Stunde, später in einstündigen und danach in zweistündigen Intervallen. Die Versuchsdauer betrug 28 Stunden.

6.6. Bestimmung des Sulfathiazols im Harn modifiziert
nach BRATTON und MARSHALL (107)

Die Bestimmung des Sulfathiazols im Harn erfolgte analog der Methode, die unter 6.4.1. beschrieben wurde. Die Urinprobe wurde je nach Konzentration an Sulfathiazol verdünnt (1:10; 1:25; 1:50).

10.00 ml der entsprechenden Verdünnung wurden mit

1.00 ml 4 N Salzsäure versetzt und 1 Stunde in 100 ml Meßkolben in kochendem Wasser hydrolysiert. Danach wurde zu 100.00 ml mit Wasser aufgefüllt.

10.00 ml dieser Lösung wurden mit

1.00 ml Natriumnitrit-Lösung 0.1%-ig versetzt, nach 5 Minuten wurden

1.00 ml Ammoniumamidosulfonat-Lösung 0.5%-ig dazugegeben. Nach weiteren 5 Minuten wurden zu dieser Lösung

1.00 ml N-(1-Naphthyl)-äthylendiammoniumchlorid-Lösung 0.1%-ig hinzugefügt.

Nach 30 Minuten wurde die Extinktion der rot gefärbten Lösung bei 545 nm gegen Wasser gemessen. Nach der gleichen Methode wurden die Eichgerade und die Leerwerte bestimmt.

7. Bestimmung des Blutspiegels von ^{35}S -Sulfathiazol
nach peroraler, intraperitonealer und intravenöser Applikation bei Ratten

Die Untersuchungen wurden am Pharmakologischen Institut der FU-Berlin, Abteilung "Embryonalpharmakologie" (SFB 29) durchgeführt.

7.1. Versuchstiere

An den Versuchsreihen waren jeweils 15 weibliche Ratten des Stammes Wistar TNO W74 mit einem ausgesuchten Gewicht von 180 g beteiligt. Das Durchschnittsalter der Tiere betrug 12 Wochen.

Die Tiere hatten bei intraperitonealer und intravenöser Applikation vor und während des Versuches freien Zugang zu Altromin® (Trockenfutter) und Wasser. 12 Stunden vor peroraler Applikation und während der gesamten Versuchsdauer wurde den Tieren das Futter entzogen, Wasser stand zur Verfügung. Während des Versuches wurden die Ratten in Einzelkäfigen gehalten.

7.2. Versuchsanordnung

7.2.1. Applikation

Für die Untersuchungen wurde radioaktiv markiertes ^{35}S -Sulfathiazol der Fa. Radio Chemical Centre, bezogen über Fa. Buchler, mit einer spezifischen Aktivität von 10.08 mCi/mMol verwendet. Gegeben wurde unabhängig von der Applikationsart eine Lösung von 571.4 μg ^{35}S -Sulfathiazol/Tier (3.17 mg/kg) in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung, was einer Aktivität von 22.56 μCi /Tier (125.34 μCi /kg) entspricht.

7.2.2. Probenentnahme

Die Blutentnahme aus der Schwanzvene erfolgte zu Anfang in Abständen von 20 Minuten, dann in Abständen von 60 Minuten und schließlich in Intervallen von 120 Minuten. Es wurden jeweils etwa 50 μl Blut entnommen und mit Heparin gemischt. 25 μl dieser Mischung wurden zur Radioaktivitätszählung verwendet.

7.2.3. Radioaktivitätszählung und Blutspiegelberechnung

Die vorbereitete Probe wurde mit 1 ml 0.1 N Salzsäure in Polyäthyl-Zählfläschchen (Fa. Zinsser) gemischt und mit 10 ml Instagel® (Packard Instruments) versetzt. Es resultierte eine klare, bräunlich gefärbte Lösung.

Die Zählung erfolgte in einem gekühlten Flüssigkeits-Szintillations-Zähler (Mark II, Nuclear Chicago). Der Leerwert einer nichtmarkierten Blutprobe betrug 19.5 dpm. Auf Grund der gefärbten und damit gequenchten Probe ergab sich eine Zählausbeute von 58%-64%. Die Zählzeit betrug 10 Minuten. Die gezählten Impulse pro Minute (cpm) wurden auf Zerfälle pro Minute (dpm) korrigiert (Wang 700) und gleichzeitig die Zerfallszeit von ^{35}S ($t/2$ 87.2 Tage) berücksichtigt (t_0 = Injektionszeit).

Aus den so erhaltenen dpm wurde auf μg Sulfathiazol/ml Blut umgerechnet, unter der Annahme, daß 8.766×10^4 dpm = 1 μg ^{35}S -Sulfathiazol entsprechen.

Tab. 7: Serumspiegelwerte nach peroraler Applikation von Sulfathiazol-Tabletten ohne und mit PEG 4000 beim Menschen (Rezeptur 4)

PROBAND		1	2	3	4				
REZEPTUR	ZEIT Min.	SULFATHIAZOL IM SERUM µg/ml				$\bar{M} \pm s$	t	p	
4A	10	0.92	0.89	0.79	0.68	0.82 ± 0.11	4A → 4B	1.18	0.30 > p
4B		1.16	1.15	0.88	1.10	1.07 ± 0.13	4A → 4C	5.14	0.01 > p
4C		1.53	1.42	1.12	1.32	1.35 ± 0.17	4B → 4C	2.52	0.05 > p
4A	20	2.91	2.16	2.34	2.43	2.46 ± 0.32	4A → 4B	2.60	0.05 > p
4B		3.18	3.56	2.55	3.68	3.24 ± 0.51	4A → 4C	1.86	0.20 > p
4C		3.50	3.23	2.36	2.93	3.01 ± 0.49	4B → 4C	0.67	0.60 > p
4A	30	3.40	3.21	2.31	3.45	3.09 ± 0.53	4A → 4B	4.93	0.01 > p
4B		6.56	5.78	4.65	5.11	5.53 ± 0.83	4A → 4C	2.56	0.05 > p
4C		4.27	5.24	3.48	4.03	4.26 ± 0.74	4B → 4C	2.29	0.10 > p
4A	40	3.41	4.11	3.01	4.03	3.64 ± 0.52	4A → 4B	4.09	0.01 > p
4B		9.31	8.72	5.10	7.32	7.61 ± 1.87	4A → 4C	3.38	0.02 > p
4C		4.68	5.16	4.25	4.83	4.73 ± 0.38	4B → 4C	3.02	0.05 > p

Tab. 7: Fortsetzung

PROBAND			1	2	3	4			
REZEPTUR	ZEIT Min.	SULFATHIAZOL IM SERUM µg/ml				$\bar{M} \pm s$	t	P	
4A	60	5.00	5.49	5.48	6.05	5.51 ± 0.43	4A → 4B	0.01 > p	
4B		10.31	7.92	7.34	9.03	8.65 ± 1.31	4A → 4C	0.80 > p	
4C		5.29	8.67	5.92	3.47	5.84 ± 2.16	4B → 4C	0.10 > p	
4A	90	6.51	6.89	7.30	6.44	6.79 ± 0.40	4A → 4B	0.01 > p	
4B		8.90	7.92	8.27	8.02	8.28 ± 0.44	4A → 4C	0.02 > p	
4C		8.51	7.55	8.04	7.52	7.91 ± 0.47	4B → 4C	0.40 > p	
4A	120	6.64	6.89	7.42	6.53	6.87 ± 0.40	4A → 4B	0.10 > p	
4B		7.91	7.47	7.89	6.86	7.53 ± 0.49	4A → 4C	0.60 > p	
4C		8.04	6.34	7.79	6.45	7.16 ± 0.88	4B → 4C	0.50 > p	
4A	180	6.41	6.59	6.53	5.29	6.21 ± 0.61	4A → 4B	0.50 > p	
4B		6.33	5.34	6.48	5.24	5.85 ± 0.65	4A → 4C	0.20 > p	
4C		6.42	5.24	4.88	4.85	5.35 ± 0.74	4B → 4C	0.40 > p	
4A	240	5.35	5.12	5.22	4.42	5.03 ± 0.42	4A → 4B	0.90 > p	
4B		4.72	5.07	5.80	4.36	4.99 ± 0.61	4A → 4C	0.40 > p	
4C		5.50	4.54	4.67	4.22	4.73 ± 0.55	4B → 4C	0.60 > p	

Tab. 8: Harnexkretionswerte von Gesamtsulfathiazol nach peroraler Applikation von Sulfathiazol-Tabletten ohne und mit PEG 4000 beim Menschen (Rezeptur 4). Die zur Zeit + (Stunden) angegebenen Werte entsprechen der bis dahin insgesamt ausgeschiedenen Arzneistoffmenge in Prozent.

Signifikanzberechnungen zu den Harnexkretionswerten nach dem Student t-Test

PROBAND									
1234									
REZEPTUR	ZEIT Std.	SULFATHIAZOL IM HARN %					$\bar{M} \pm s$	t	p
4A		0.5	0.5	0.1	0.4	0.4 ± 0.2	4A → 4B	1.31	0.30 > p
4B	0.5	0.4	0.5	2.2	0.7	1.0 ± 0.8	4A → 4C	1.58	0.20 > p
4C		0.5	0.8	0.7	0.4	0.6 ± 0.2	4B → 4C	0.80	0.50 > p
4A		1.7	2.3	0.8	1.2	1.5 ± 0.7	4A → 4B	4.13	0.01 > p
4B	1	2.7	3.6	4.1	4.9	3.8 ± 0.9	4A → 4C	1.71	0.20 > p
4C		1.7	4.7	2.6	2.1	2.8 ± 1.3	4B → 4C	1.34	0.30 > p
4A		4.5	6.8	4.8	6.1	5.6 ± 1.1	4A → 4B	3.46	0.02 > p
4B	1.5	6.6	9.9	9.3	10.3	9.0 ± 1.7	4A → 4C	0.75	0.50 > p
4C		6.2	12.2	4.0	5.5	7.0 ± 3.6	4B → 4C	1.04	0.40 > p
4A		8.2	12.1	9.9	10.8	10.3 ± 1.7	4A → 4B	4.14	0.01 > p
4B	2	12.9	14.5	15.9	15.4	14.7 ± 1.3	4A → 4C	0.55	0.70 > p
4C		14.2	17.2	6.1	9.2	11.7 ± 5.0	4B → 4C	1.16	0.30 > p

Tab. 8: Fortsetzung

PROBAND		1	2	3	4			
REZEPTUR	ZEIT Std.	SULFATHIAZOL IM HARN %				$\bar{M} \pm s$	t	p
4A	3	16.6	23.2	21.1	21.2	20.5 $\pm$ 2.8	4A $\rightarrow$ 4B	0.02 > p
4B		24.1	25.8	26.2	24.9	25.3 $\pm$ 0.9	4A $\rightarrow$ 4C	0.90 > p
4C		24.0	28.2	14.3	17.1	20.9 $\pm$ 6.4	4B $\rightarrow$ 4C	0.30 > p
4A	4	26.1	31.8	32.1	28.0	29.7 $\pm$ 2.8	4A $\rightarrow$ 4B	0.10 > p
4B		34.4	35.7	35.7	30.4	34.1 $\pm$ 2.5	4A $\rightarrow$ 4C	0.90 > p
4C		35.7	38.2	22.8	25.2	30.5 $\pm$ 7.6	4B $\rightarrow$ 4C	0.50 > p
4A	5	35.8	39.9	40.6	34.0	37.6 $\pm$ 3.2	4A $\rightarrow$ 4B	0.10 > p
4B		42.1	42.5	45.3	38.2	42.0 $\pm$ 2.9	4A $\rightarrow$ 4C	0.90 > p
4C		43.6	42.9	29.2	30.7	36.6 $\pm$ 7.7	4B $\rightarrow$ 4C	0.30 > p
4A	6	41.9	46.1	47.9	41.3	44.3 $\pm$ 3.2	4A $\rightarrow$ 4B	0.20 > p
4B		48.6	48.6	51.5	43.8	48.1 $\pm$ 3.2	4A $\rightarrow$ 4C	0.80 > p
4C		49.4	49.2	38.2	35.4	43.1 $\pm$ 7.3	4B $\rightarrow$ 4C	0.30 > p
4A	7	48.1	51.8	52.2	47.4	49.9 $\pm$ 2.5	4A $\rightarrow$ 4B	0.20 > p
4B		54.0	53.1	56.9	48.7	53.2 $\pm$ 3.4	4A $\rightarrow$ 4C	0.70 > p
4C		55.0	54.4	44.6	38.5	48.1 $\pm$ 8.0	4B $\rightarrow$ 4C	0.30 > p

Tab. 8: Fortsetzung

PROBAND									
		1	2	3	4				
REZEPTUR	ZEIT Std.	SULFATHIAZOL IM HARN %				$\bar{M} \pm s$	t	p	
4A	8	52.9	55.8	57.8	50.6	54.3 $\pm$ 3.2	4A $\rightarrow$ 4B	1.18	0.20 > p
4B		57.2	58.2	61.6	52.0	57.3 $\pm$ 4.0	4A $\rightarrow$ 4C	0.37	0.80 > p
4C		58.1	59.7	49.8	43.4	52.8 $\pm$ 7.6	4B $\rightarrow$ 4C	1.05	0.40 > p
4A	9	57.0	59.9	61.6	55.9	58.6 $\pm$ 2.6	4A $\rightarrow$ 4B	1.16	0.20 > p
4B		60.3	62.2	63.9	57.1	60.9 $\pm$ 2.9	4A $\rightarrow$ 4C	0.54	0.70 > p
4C		61.3	63.9	53.3	47.2	56.4 $\pm$ 7.6	4B $\rightarrow$ 4C	1.09	0.40 > p
4A	11	63.9	67.3	66.0	60.2	64.5 $\pm$ 3.1	4A $\rightarrow$ 4B	1.27	0.30 > p
4B		66.5	69.7	68.8	63.2	67.1 $\pm$ 2.9	4A $\rightarrow$ 4C	0.63	0.60 > p
4C		65.2	70.1	59.2	52.6	61.8 $\pm$ 7.6	4B $\rightarrow$ 4C	1.30	0.30 > p
4A	13	68.9	71.9	70.4	64.8	69.0 $\pm$ 3.1	4A $\rightarrow$ 4B	1.05	0.40 > p
4B		71.9	73.7	71.5	67.4	71.1 $\pm$ 2.7	4A $\rightarrow$ 4C	0.76	0.50 > p
4C		69.1	74.2	62.9	58.1	66.1 $\pm$ 7.0	4B $\rightarrow$ 4C	1.34	0.30 > p
4A	15	73.8	75.1	73.1	68.3	72.6 $\pm$ 3.0	4A $\rightarrow$ 4B	1.18	0.30 > p
4B		75.2	77.1	73.1	73.2	74.7 $\pm$ 1.9	4A $\rightarrow$ 4C	0.90	0.50 > p
4C		72.2	76.9	66.4	61.7	69.3 $\pm$ 6.6	4B $\rightarrow$ 4C	1.55	0.20 > p

Tab. 8: Fortsetzung

PROBAND		1	2	3	4			
REZEPTUR	ZEIT Std.	SULFATHIAZOL IM HARN %				$\bar{M} \pm s$	t	p
4A	17	77.7	77.0	74.1	71.6	75.1 $\pm$ 2.8	4A $\rightarrow$ 4B	0.88
4B		78.0	79.3	75.1	74.4	76.7 $\pm$ 2.3	4A $\rightarrow$ 4C	1.10
4C		74.7	77.9	68.8	64.1	71.4 $\pm$ 6.1	4B $\rightarrow$ 4C	1.62
4A	22	83.8	82.1	77.0	76.9	80.0 $\pm$ 3.5	4A $\rightarrow$ 4B	0.15
4B		81.9	83.0	75.3	78.2	79.6 $\pm$ 3.5	4A $\rightarrow$ 4C	1.39
4C		78.6	81.1	73.1	67.8	75.2 $\pm$ 5.9	4B $\rightarrow$ 4C	1.28
4A	26	85.5	84.1	77.9	78.3	81.5 $\pm$ 3.9	4A $\rightarrow$ 4B	0.01
4B		83.1	84.4	76.0	82.2	81.4 $\pm$ 3.7	4A $\rightarrow$ 4C	1.38
4C		80.1	82.2	74.8	69.0	76.5 $\pm$ 5.9	4B $\rightarrow$ 4C	1.39
4A	28	85.9	84.3	78.1	79.1	81.9 $\pm$ 3.8	4A $\rightarrow$ 4B	0.08
4B		83.4	85.2	76.2	83.5	82.1 $\pm$ 4.0	4A $\rightarrow$ 4C	1.32
4C		80.4	83.2	75.4	69.9	77.2 $\pm$ 5.8	4B $\rightarrow$ 4C	1.36

Tab. 9: Blutspiegelwerte nach peroraler Applikation von ^{35}S -Sulfathiazol-Lösung ohne und mit PEG 4000 bei Ratten

PEG	ZEIT	SULFATHIAZOL IM BLUT			
%	Min.	$\mu\text{g/ml}$ $\bar{M} \pm s$		t	p
0	20	3.635 ± 0.411	0% $\rightarrow$ 5%	4.78	$0.001 > p$
5		4.293 ± 0.341	0% $\rightarrow$ 30%	1.75	$0.200 > p$
30		3.863 ± 0.319	5% $\rightarrow$ 30%	3.64	$0.010 > p$
0	40	4.202 ± 0.390	0% $\rightarrow$ 5%	11.51	$0.001 > p$
5		6.158 ± 0.543	0% $\rightarrow$ 30%	7.54	$0.001 > p$
30		5.212 ± 0.366	5% $\rightarrow$ 30%	5.66	$0.001 > p$
0	60	4.432 ± 0.378	0% $\rightarrow$ 5%	10.05	$0.001 > p$
5		6.140 ± 0.559	0% $\rightarrow$ 30%	6.40	$0.001 > p$
30		5.334 ± 0.405	5% $\rightarrow$ 30%	4.58	$0.001 > p$
0	80	4.141 ± 0.316	0% $\rightarrow$ 5%	8.83	$0.001 > p$
5		5.474 ± 0.508	0% $\rightarrow$ 30%	6.64	$0.001 > p$
30		4.898 ± 0.331	5% $\rightarrow$ 30%	3.74	$0.010 > p$
0	120	2.997 ± 0.398	0% $\rightarrow$ 5%	8.84	$0.001 > p$
5		4.446 ± 0.506	0% $\rightarrow$ 30%	6.66	$0.001 > p$
30		3.810 ± 0.264	5% $\rightarrow$ 30%	4.42	$0.001 > p$

Tab. 9: Fortsetzung

PEG	ZEIT	SULFATHIAZOL IM BLUT			
%	Min.	$\mu\text{g/ml}$ $\bar{M} \pm s$		t	p
0	180	1.922 ± 0.233	0% → 5%	13.74	0.001 > p
5		3.145 ± 0.276	0% → 30%	6.00	0.001 > p
30		2.420 ± 0.235	5% → 30%	8.15	0.001 > p
0	240	1.301 ± 0.153	0% → 5%	11.94	0.001 > p
5		2.053 ± 0.223	0% → 30%	0.48	0.700 > p
30		1.280 ± 0.110	5% → 30%	14.31	0.001 > p
0	360	0.770 ± 0.067	0% → 5%	7.03	0.001 > p
5		0.981 ± 0.096	0% → 30%	1.77	0.100 > p
30		0.725 ± 0.074	5% → 30%	8.28	0.001 > p
0	480	0.597 ± 0.054	0% → 5%	0.74	0.500 > p
5		0.612 ± 0.057	0% → 30%	8.98	0.001 > p
30		0.420 ± 0.053	5% → 30%	9.75	0.001 > p
0	600	0.499 ± 0.052	0% → 5%	9.13	0.001 > p
5		0.352 ± 0.036	0% → 30%	14.60	0.001 > p
30		0.264 ± 0.037	5% → 30%	6.77	0.001 > p

Tab. 10: Blutspiegelwerte nach intraperitonealer Applikation von ^{35}S -Sulfathiazol-Lösung ohne und mit PEG 4000 bei Ratten

PEG	ZEIT	SULFATHIAZOL IM BLUT			
%	Min.	$\mu\text{g/ml}$ $\bar{M} \pm s$		t	p
0	20	7.678 ± 0.630	0% $\rightarrow$ 5%	11.47	$0.001 > p$
5		5.418 ± 0.447	0% $\rightarrow$ 30%	18.85	$0.001 > p$
30		4.022 ± 0.437	5% $\rightarrow$ 30%	8.84	$0.001 > p$
0	40	8.066 ± 0.717	0% $\rightarrow$ 5%	5.66	$0.001 > p$
5		6.816 ± 0.488	0% $\rightarrow$ 30%	10.46	$0.001 > p$
30		5.775 ± 0.467	5% $\rightarrow$ 30%	6.02	$0.001 > p$
0	60	6.960 ± 0.579	0% $\rightarrow$ 5%	2.60	$0.050 > p$
5		7.479 ± 0.525	0% $\rightarrow$ 30%	12.31	$0.001 > p$
30		6.471 ± 0.557	5% $\rightarrow$ 30%	2.40	$0.050 > p$
0	80	6.020 ± 0.500	0% $\rightarrow$ 5%	6.06	$0.001 > p$
5		7.304 ± 0.665	0% $\rightarrow$ 30%	4.56	$0.001 > p$
30		6.823 ± 0.473	5% $\rightarrow$ 30%	2.32	$0.050 > p$
0	120	4.198 ± 0.462	0% $\rightarrow$ 5%	9.47	$0.001 > p$
5		5.865 ± 0.507	0% $\rightarrow$ 30%	15.59	$0.001 > p$
30		6.755 ± 0.450	5% $\rightarrow$ 30%	5.14	$0.001 > p$

Tab. 10: Fortsetzung

PEG	ZEIT	SULFATHIAZOL IM BLUT			
%	Min.	$\mu\text{g/ml}$ $\bar{M} \pm s$		t	p
0	180	2.520 ± 0.217	0% → 5%	12.64	0.001 > p
5		4.011 ± 0.415	0% → 30%	19.09	0.001 > p
30		5.212 ± 0.516	5% → 30%	7.19	0.001 > p
0	240	1.543 ± 0.143	0% → 5%	13.42	0.001 > p
5		2.576 ± 0.291	0% → 30%	25.31	0.001 > p
30		3.796 ± 0.325	5% → 30%	11.19	0.001 > p
0	360	0.541 ± 0.055	0% → 5%	10.52	0.001 > p
5		0.989 ± 0.157	0% → 30%	28.16	0.001 > p
30		1.780 ± 0.202	5% → 30%	12.56	0.001 > p
0	480	0.159 ± 0.019	0% → 5%	9.65	0.001 > p
5		0.269 ± 0.041	0% → 30%	25.97	0.001 > p
30		0.522 ± 0.059	5% → 30%	13.75	0.001 > p
0	600	0.073 ± 0.015	0% → 5%	7.00	0.001 > p
5		0.122 ± 0.025	0% → 30%	6.48	0.001 > p
30		0.108 ± 0.017	5% → 30%	2.00	0.100 > p

Tab. 11: Blutspiegelwerte nach intravenöser Applikation von ^{35}S -Sulfathiazol-Lösung ohne und mit PEG 4000 bei Ratten

PEG	ZEIT	SULFATHIAZOL IM BLUT			
%	Min.	$\mu\text{g/ml}$ $\bar{M} \pm s$		t	p
0 30	20	9.832 $\pm$ 0.936 9.146 $\pm$ 0.811	0% $\rightarrow$ 30%	2.16	0.050 > p
0 30	40	8.776 $\pm$ 0.811 7.765 $\pm$ 0.530	0% $\rightarrow$ 30%	4.11	0.001 > p
0 30	60	7.682 $\pm$ 0.719 6.671 $\pm$ 0.596	0% $\rightarrow$ 30%	4.25	0.001 > p
0 30	80	6.722 $\pm$ 0.560 5.734 $\pm$ 0.503	0% $\rightarrow$ 30%	5.15	0.001 > p
0 30	120	4.931 $\pm$ 0.313 4.169 $\pm$ 0.355	0% $\rightarrow$ 30%	6.46	0.001 > p
0 30	180	3.017 $\pm$ 0.274 2.459 $\pm$ 0.217	0% $\rightarrow$ 30%	6.27	0.001 > p
0 30	240	1.815 $\pm$ 0.170 1.343 $\pm$ 0.142	0% $\rightarrow$ 30%	8.74	0.001 > p
0 30	360	0.556 $\pm$ 0.049 0.407 $\pm$ 0.049	0% $\rightarrow$ 30%	8.47	0.001 > p
0 30	480	0.215 $\pm$ 0.017 0.129 $\pm$ 0.013	0% $\rightarrow$ 30%	19.55	0.001 > p
0 30	600	0.121 $\pm$ 0.018 0.082 $\pm$ 0.012	0% $\rightarrow$ 30%	7.22	0.001 > p

Tab. 12: Eliminationskonstanten berechnet aus den Blutspiegelwerten nach intraperitonealer Applikation von ^{35}S -Sulfathiazol-Lösung ohne und mit PEG 4000 bei Ratten

ELIMINATIONSKONSTANTEN [h^{-1}]			
n	PEG 0%	PEG 5%	PEG 30%
1	0.513	0.417	0.373
2	0.545	0.436	0.378
3	0.535	0.406	0.338
4	0.504	0.430	0.364
5	0.516	0.476	0.360
6	0.526	0.427	0.370
7	0.513	0.407	0.364
8	0.538	0.402	0.327
9	0.507	0.465	0.350
10	0.519	0.416	0.368
11	0.506	0.401	0.369
12	0.504	0.407	0.354
13	0.510	0.475	0.359
14	0.556	0.402	0.324
15	0.521	0.432	0.353
$\bar{M}$	0.521	0.427	0.357
$\pm s$	± 0.018	± 0.025	± 0.015

IV. LITERATURVERZEICHNIS

1. STAUDINGER, H., LOHMANN, A., Liebigs Ann. Chem. 505, 41 (1933)
2. SAUTER, E., Physikal. Chem. 21 (B), 161 (1933)
3. MIYAZAWA, T., J. Chem. Phys. 35, 693 (1961)
4. MIYAZAWA, T., J. Chem. Phys. 37, 2764 (1962)
5. TADOKORO, H., Makromol. Chem. 73, 109 (1964)
6. PRICE, F.P., KILB, R.W., J. Polym. Sci. 57, 395 (1962)
7. BORECKY, J., GASPARIC, J., Mikrochim. Acta, S. 96 (1961)
8. GASPARIC, J., BORECKY, J., J. Chromatogr. 5, 466 (1961)
9. JAMINET, F., J. Pharm. Belg. 9, 318 (1954)
10. BÜRGER, K., Z. Anal. Chem. 224, 421 (1967)
11. THOMA, K., ROMBACH, R., ULLMANN, E., Sci. Pharm. 32,
216 (1964)
12. PUSCHMANN, H., Fette, Seifen, Anstrichm. 65, 1 (1963)
13. CELADES, R., PAQUOT, C., Rev. Franc. Corps Gras 9, 145 (1962)
14. BÖHME, H., HARTKE, K., Deutsches Arzneibuch, 7. Ausgabe 1968,
Kommentar, S. 1238, Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft, Stuttgart, Govi-
Verlag, Frankfurt
15. Katalog pharmazeutischer Hilfsstoffe, herausgegeben von den
Firmen Ciba-Geigy, Hoffmann-La Roche, Sandoz, Monographie
Polyäthylenglykole, Basel (1974)
16. Polyglykole Hoechst, Eigenschaften und Anwendungsgebiete
der Polyäthylenglykole (1971)
17. LIST, P.H., HÖRHAMMER, L., Hagers Handbuch der pharmazeuti-
schen Praxis, Springer-Verlag,
Berlin, Heidelberg, New York,
7. Band, S.524 (1971)

18. KAWAM, M.N., TAWASHI, R., CZETSCH-LINDENWALD, H.v.,
Sci. Pharm. 33, 153 (1965)
19. KÜTTEL, D., Gyogyszereszet 7, 131 (1963) ref. nach
C. A. 59, 6203 h (1963)
20. National Formulary of the American Pharmaceutical Association Ed. X (1955)
21. SINGH, P., GUILLORY, J.K., SOKOLOSKI, T.D., BENET, L.Z.,
BHATIA, V.N., J. Pharm. Sci. 55, 63 (1966)
22. BODIN, J.I., TAUB, A., J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 44,
296 (1955)
23. HIGUCHI, T., LACH, J.L., J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.
43, 465 (1955)
24. LACH, J.L., RAVEL, K., BLAUG, S.M., J. Am. Pharm. 46,
615 (1957)
25. FRÖMMING, K.-H., Pharm. Ztg. 117, 773 (1972)
26. CHIOU, W.L., RIEGELMAN, S., J. Pharm. Sci. 60, 1569 (1971)
27. CHIOU, W.L., RIEGELMAN, S., J. Pharm. Sci. 58, 1505 (1969)
28. CHIOU, W.L., SMITH, L.D., J. Pharm. Sci. 60, 125 (1971)
29. SPRINGER, R., LANG, R., Dtsch. Apoth. Ztg. 108, 1605 (1968)
30. WURZSCHMITT, B., Z. Anal. Chem. 130, 105 (1950)
31. SHAFFER, C.B., CRITCHFIELD, F.H., Anal. Chem. 19, 32 (1947)
32. NEU, R., Fette, Seifen, Anstrichm. 59, 823 (1957)
33. SPRINGER, R., WEIGAND, H., Pharm. Ztg. 104, 1018 (1959)
34. GUTTMAN, D., HIGUCHI, T., J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.
45, 659 (1956)
35. PATEL, N.K., FOSS, N.E., J. Pharm. Sci. 53, 94 (1964)
36. THOMA, K., ULLMANN, E., FICKEL, O., Arch. Pharm. 303,
289 (1970)

37. BEUTTNER, W., STEIGER-TRIPPI, K., Schweiz. Apoth. Ztg.
96, 346 (1958)
38. COLWELL, C.E., LIVENGOOD, S.M., J. Soc. Cosmet. Chem.
13, 201 (1962)
39. WHITWORTH, C.W., JUN, H.W., LUZZI, L.A., J. Pharm. Sci.
62, 1184 (1973)
40. JUN, H.W., WHITWORTH, C.W., LUZZI, L.A., J. Pharm. Sci.
61, 1160 (1972)
41. THOMA, K., ULLMANN, E., ZELFEL, G., Arch. Pharm. 295,
670 (1962)
42. BÜCHI, J., GUNDERSEN, F.O., Pharm. Acta Helv. 22, 588 (1947)
43. BÜCHI, J., GUNDERSEN, F.O., Pharm. Acta Helv. 23, 86 (1948)
44. REIMANN, I., HOLLATZ, G., ECKERT, Th., Arch. Pharm. 307,
321 (1974)
45. REIMANN, I., HOLLATZ, G., ECKERT, Th., Arch. Pharm. 307,
328 (1974)
46. CLARK, W.G., Am. J. Med. Sci. 212, 523 (1946)
47. SIEGLER, S.L., Am. J. Obstet. Gynecol. 52, 1 (1946)
48. Polyglykole Hoechst, Eigenschaften und Anwendungsgebiete
der Polyäthylenglykole (1971) S. 35
49. SCHÜTZ, E., Arzneim. Forsch. 3, 451 (1953)
50. BEUTTNER, W., STEIGER-TRIPPI, K., Schweiz. Apoth. Ztg.
96, 293 (1958)
51. BEUTTNER, W., STEIGER-TRIPPI, K., Schweiz. Apoth. Ztg.
96, 313 (1958)
52. LA MANNA, A., RONDANELLI, R., CONTE, U., Boll. Soc. Ital.
Farm. Osp. (1970)
Übersetzung der Fa. Hoechst AG
53. MIDDENDORF, L., Pharm. Ind. 16, 44 (1954)

54. MIDDENDORF, L., Pharm. Ind. 16, 87 (1954)
55. EL-EGAKEY, M.A., EL-KHAWAS, F., ISKANDAR, A.G.,
ABDEL-KHALEK, M.M., Pharmazie 29, 466 (1974)
56. ASKER, A.F., WHITWORTH, C.W., Pharmazie 30, 530 (1975)
57. SHAFFER, C.B., CRITCHFIELD, F.H., NAIR III, J.H.,
J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 39, 340 (1950)
58. SHAFFER, C.B., CRITCHFIELD, F.H., J. Am. Pharm. Assoc. Sci.
Ed. 36, 152 (1947)
59. WHITWORTH, C.W., YANTIS, L.D., J. Pharm. Sci. 56,
1661 (1967)
60. KRANZ, H., Vergleichende Untersuchungen über orale und rektale Resorption von Natrium salicylicum
Diss. Königsberg (1939)
61. PAGAY, S.N., POUST, R.I., COLAIZZI, J.L., J. Pharm. Sci.
63, 1123 (1974)
62. BRODE, E., Arzneim. Forsch. 18, 580 (1968)
63. RITSCHER, W.A., Dtsch. Apoth. Ztg. 108, 1029 (1968)
64. RITSCHER, W.A., Med. Welt 20, 1830 (1969)
65. SAKIYA, Y., UMEZAWA, N., HANANO, M., J. Pharm. Soc. Jpn.
94, 1123 (1974)
66. Ger. Offen. 2251197 (1974)
67. Ger. Offen. 2251199 (1974)
68. KRISTOFFERSSON, E., KROGERUS, V.E., Farm. Aikak. 79, 1 (1970)
69. KASSEM, A.A., EL-GENDY, A.R., RIFAAT, N.E., Bull. Fac. Pharm.
Cairo Univ. 8, 161 (1969)
70. ASKER, A.F., SAIED, K.M., ABDEL-KHALEK, M.M., Pharmazie
30, 466 (1975)

71. ARONEY, M., LE FEVRE, R.J.W., PARKINS, G.M., J. Chem. Soc.
S. 2890 (1960)
72. LEVY, G., HAYES, B.A., N. Engl. J. Med. 262, 1053 (1960)
LEVY, G., HOLLISTER, L.E., J. Pharm. Sci. 53, 1446 (1964)
73. FINHOLT, P., SOLVANG, S., J. Pharm. Sci. 57, 1322 (1968)
74. CROUNSE, R.G., J. Invest. Dermatol. 37, 529 (1961)
75. JAFFE, J.M., COLAIZZI, J.L., BARRY III, H., J. Pharm. Sci.
60, 1646 (1971)
76. FRÖMMING, K.-H., TOPALOGLU, Y., Arzneim. Forsch. 25,
1958 (1975)
77. HÜTTENRAUCH, R., ZANGE, D., JAKOB, J., Pharmazie 28,
769 (1973)
78. BRAUN, R.J., PARROT, E.L., J. Pharm. Sci. 61, 175 (1972)
79. DIBBERN, H.-W., WIRBITZKI, E., Pharm. Ztg. 116, 1848 (1971)
80. KRÜGER, E.O., VLIET, E.B., J. Pharm. Sci. 51, 181 (1962)
81. HÜTTENRAUCH, R., JAKOB, J., Pharmazie 25, 293 (1970)
82. RITSCHER, W.A., SCHEFFLER, M.R., Pharm. Ind. 37, 571 (1975)
83. JÜRGENSEN-EIDE, G., Acta Pharm. Suec. 10, 229 (1973)
84. CORRIGAN, O.I., TIMONEY, R.F., WHELAN, M., Vortrag und Ab-
stract des FIP- Kongresses in Dublin (1975)
CORRIGAN, O.I., TIMONEY, R.F., J. Pharm. Sci. 64, 759 (1975)
85. SIMONELLI, A.P., MEHTA, S.C., HIGUCHI, W.I., J. Pharm. Sci.
58, 538 (1969)
86. HIGUCHI, W.I., MIR, N.A., DESAI, S.J., J. Pharm. Sci.
54, 1405 (1965)
87. SINGH, P., DESAI, S.J., SIMONELLI, A.P., HIGUCHI, W.I.,
J. Pharm. Sci. 56, 1542 (1967)

88. ASMUSSEN, F., UEBERREITER, K., Kolloid Z. & Z. Polym.
185, 1 (1962)
89. ECKERT, T., Arzneim. Forsch. 17, 645 (1967)
90. WILZ, H., NÖLLER, H.G., Med. Klin. 59, 633 (1964)
91. PEEMÜLLER, H., Gastroenterology 6, 6 (1968)
92. OVERTON, E., Pfluegers Arch. Gesamte Physiol. Menschen
Tiere 92, 115 (1902)
93. WALTON, R.P., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 32, 1488 (1935)
94. WALTON, R.P., LACEY, C.F., J. Pharmacol. Exp. Ther. 54,
61 (1962)
95. STRICKER, H., Pharm. Ind. 33, 446 (1971)
96. Schriftenreihe der medizinisch pharmazeutischen Studiengesellschaft 6, SPEISER, P., S. 73 (1974)
97. BECKETT, A.H., TRIGGS, E.J., J. Pharm. Pharmacol. 19,
Suppl. 31 S (1967)
98. BECKETT, A.H., persönliche Mitteilung
99. TARASZKA, M.J., J. Pharm. Sci. 59, 873 (1970)
100. BÖHME, H., HARTKE, K., Deutsches Arzneibuch, 7. Ausgabe 1968,
Kommentar, S. 1401, Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft, Stuttgart, Govi-
Verlag, Frankfurt
101. RITSCHER, W.A., Angewandte Biopharmazie, Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 74 (1973)
102. RIEDER, J., Arzneim. Forsch. 13, 81 (1968)
103. Richtlinien für biopharmazeutische Studien beim Menschen,
Am. Pharm. Assoc., Academy of Pharm. Sci., Washington (1972)
104. RITSCHER, W.A., Angewandte Biopharmazie, Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 551 (1973)

105. RAUEN, H.M., Biochemisches Taschenbuch, Springer Verlag,
Berlin, Göttingen, Heidelberg, 2. Teil,
S. 92/93 (1964)
106. The Pharmacopeia of the United States of America,
Eighteenth Revision (USP XVIII), S. 934 (1970)
107. BRATTON, A.C., MARSHALL, E.K., J. Biol. Chem. 128,
537 (1939)
108. SEIDEL, J., persönliche Mitteilung

LEBENS LAUF

10. Juli 1942	geboren in Sternberg
Eltern	Landgerichtsdirektor Leonhard Schaffer Cäcilia Schaffer, geb. Koralka
1949 - 1953	Volksschule in Camberg/Taunus
1953 - 1962	Gymnasium für Mädchen in Limburg/Lahn
26. Februar 1962	Reifeprüfung in Limburg/Lahn
1962 - 1964	Pharmazeutisches Praktikum in der Charlotten-Apotheke in Köln-Longerich
4. September 1964	Pharmazeutische Vorprüfung in Köln
1964 - 1966	Vertretungen in verschiedenen Apotheken
WS 1966/67 - SS 1967	Studium der Pharmazie an der Technischen Universität in Berlin
WS 1967/68 - SS 1970	Studium der Pharmazie an der Freien Universität in Berlin
21. Oktober 1969	Pharmazeutische Prüfung in Berlin
1969 - 1971	Tätigkeit in verschiedenen Apotheken
15. November 1971	Approbation als Apotheker
1. Mai 1971	Beginn der vorliegenden Dissertation am FB Pharmazie der FU-Berlin
seit 1. Mai 1971	Wissenschaftliche Assistentin am FB Pharmazie der FU-Berlin

difo-druck · 8600 bamberg
untere königstraße 30